



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0027182

(51)⁷ C07D 471/04; A61P 11/06; A61P 25/24; (13) B
A61P 25/28; A61P 33/00; A61P 35/00;
A61P 37/00; A61P 9/10; A61K 31/437;
A61P 31/00

-
- (21) 1-2016-04470 (22) 22/04/2015
(86) PCT/US2015/027047 22/04/2015 (87) WO/2015/164480 29/10/2015
(30) 61/983,289 23/04/2014 US
(45) 25/01/2021 394 (43) 25/04/2017 349A
(73) INCYTE CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America
(72) COMBS, Andrew, P. (US); MADUSKUIE, Thomas, P., Jr. (US);
FALAHATPISHEH, Nikoo (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) HỢP CHẤT 2,2,4-TRIMETYL-8-(6-METYL-7-OXO-6,7-DIHYDRO-1H-PYROLO[2,3-C]PYRIDIN-4-YL)-6-(METYLSULFONYL)-2H-1,4-BENZOXAZIN-3(4H)-ON ĐỀ ÚC CHẾ PROTEIN BET VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến pyrolopyridinon đã được thế và pyrazolopyridinon đã được thế mà là các chất ức chế của các protein BET như BRD2, BRD3, BRD4, và BRD-t và có thể được dùng để điều trị các bệnh như bệnh ung thư. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến pyrolopyridinon đã được thế và pyrazolopyridinon đã được thế mà là các chất ức chế của các protein BET như BRD2, BRD3, BRD4, và BRD-t và là hữu ích để điều trị các bệnh như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ gen của các sinh vật nhân chuẩn được tổ chức ở bậc cao trong nhân của tế bào. ADN được gói trong chromatin bằng cách bao xung quanh lõi của các protein histon để tạo ra thể nhân. Các thể nhân này được làm nhỏ gọn hơn nữa bằng cách kết tụ và gấp nếp để tạo ra cấu trúc chromatin ngưng tụ ở mức độ cao. Một loạt trạng thái ngưng tụ khác nhau có thể xảy ra, và mức độ lèn chặt của cấu trúc này thay đổi trong chu kỳ tế bào, gọn nhất trong quá trình phân chia tế bào. Cấu trúc chromatin đóng vai trò rất quan trọng trong việc điều biến quá trình phiên mã gen bằng cách điều biến mức độ tiếp cận của protein đến ADN. Cấu trúc chromatin được kiểm soát bởi một loạt cải biến sau dịch mã đối với các protein histon, chủ yếu ở phần đuôi của histon H3 và histon H4 mà mở rộng lên trên cấu trúc thể nhân của nhân. Các cải biến thuận nghịch này bao gồm axetyl hóa, metyl hóa, phosphoryl hóa, ubiquitin hóa và SUMO hóa. Các dấu hiệu biểu sinh này được viết ra và tẩy đi bằng các enzym đặc hiệu mà cải biến các gốc cụ thể ở đuôi histon, nhờ đó tạo ra mã biểu sinh. Các protein khác nhân liên kết với các dấu này và tác động đến hiệu suất quy định bởi thông tin này thông qua việc điều chỉnh cấu trúc chromatin và quá trình phiên mã gen. Ngày càng có nhiều bằng chứng liên kết giữa các thay đổi di truyền với gen ghi mã các tác nhân cải biến biểu sinh và các gen điều biến dẫn đến các dấu hiệu histon khác thường ở các bệnh như các rối loạn thoái hóa thần kinh, các bệnh chuyển hóa, bệnh viêm và bệnh ung thư.

Quá trình axetyl hóa histon thường liên quan đến sự hoạt hóa quá trình phiên mã gen, vì cải biến làm yếu đi tương tác giữa ADN và các protein histon, cho phép tiếp xúc nhiều hơn với ADN theo cơ chế phiên mã. Các protein cụ thể liên kết với các gốc lysin đã được axetyl hóa trong histon để "đọc" mã biểu sinh. Môđun protein bảo toàn ở mức độ cao được gọi là vùng brom liên kết với các gốc lysin đã được axetyl hóa trên histon và các protein khác. Có hơn 60 protein chứa vùng brom ở hệ gen của người.

Họ BET (vùng brom và đầu tận cùng bổ sung) gồm các protein chứa vùng brom bao gồm

4 protein (BRD2, BRD3, BRD4 và BRD-t) có chung tổ chức cấu trúc bảo toàn chứa các vùng brom liên tiếp ở đầu tận cùng N có khả năng liên kết với các gốc lysin đã được axetyl hóa của các histon và các protein khác. BRD2, BRD3 và BRD4 được biểu hiện phổ biến trong khi BRDt bị giới hạn ở các tế bào mầm. Các protein BRD đóng vai trò then chốt mà không trùng lặp trong việc điều biến quá trình phiên mã gen và kiểm soát sự sinh trưởng của tế bào. Các protein BET liên quan đến các phức protein lớn bao gồm chất trung gian, PAFc và phức siêu kéo dài mà điều tiết nhiều khía cạnh của quá trình phiên mã gen. Đã thấy rằng protein BRD2 và protein BRD4 vẫn ở trong phức với các nhiễm sắc thể trong quá trình nguyên phân và là cần thiết để thúc đẩy phiên mã gen quan trọng bao gồm cyclin D và c-Myc mà chúng làm khởi phát chu kỳ tế bào (Mochizuki *J Biol. Chem.* 2008 283:9040-9048). BRD4 là thiết yếu để tuyển lựa phức chứa yếu tố B kéo dài dịch mã protein đối với các thành phần khởi đầu của gen cảm ứng gây phosphoryl hóa polymeraza ARN II và kích thích quá trình phiên mã và kéo dài gen năng suất (Jang *et al. Mol. Cell* 2005 19:523-534). Trong một số trường hợp, hoạt tính của kinaza của BRD4 có thể trực tiếp phosphoryl hóa và hoạt hóa polymeraza ARN II (Devaiah *et al. PNAS* 2012 109:6927-6932). Các tế bào thiếu BRD4 thể hiện sự tiến triển kém trong suốt chu kỳ tế bào. Đã có thông báo rằng BRD2 và BRD3 liên kết với các histon dọc theo gen đã được phiên mã một cách tích cực và có thể liên quan đến việc hỗ trợ kéo dài phiên mã (Leroy *et al, Mol. Cell.* 2008 30:51-60). Ngoài các histon đã được axetyl hóa, đã thấy rằng các protein BET liên kết một cách chọn lọc với các yếu tố phiên mã đã được axetyl hóa bao gồm cấu trúc siêu phân tử RelA của NF-kB và GATA1 nhờ đó trực tiếp điều biến hoạt tính phiên mã của các protein này để kiểm soát sự biểu hiện của gen liên quan đến bệnh viêm và quá trình biệt hóa sinh huyết (Huang *et al, Mol. Cell. Biol.* 2009 29:1375-1387; Lamonica *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2011 108:E159-168).

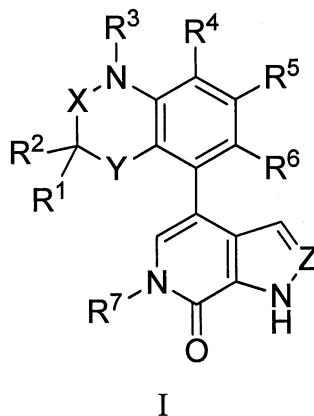
Sự di chuyển hồi lưu có sự tham gia của NUT (protein của nhân ở tinh hoàn) với BRD3 hoặc BRD4 để tạo ra gen dung hợp mới gây bệnh ung thư, BRD-NUT, được tìm thấy ở dạng ác tính khi quá trình tạo u ở biểu mô xảy ra ở mức độ cao (French *et al, Cancer Research* 2003 63:304-307; French *et al, Journal of Clinical Oncology* 2004 22:4135-4139). Việc cắt bỏ một cách chọn lọc gen gây bệnh ung thư này khôi phục quá trình biệt hóa bình thường của tế bào và đảo ngược kiểu hình tạo khối u (Filippakopoulos *et al, Nature* 2010 468:1068-1073). Đã thấy rằng việc làm giảm BRD2, BRD3 và BRD4 về mặt di truyền ảnh hưởng xấu đến sự sinh trưởng và sức sống của nhiều loại tế bào huyết và tế bào của khối u rắn (Zuber *et al, Nature* 2011 478:524-528; Delmore *et al, Cell* 2011 146:904-917). Ngoài vai trò ở bệnh ung thư, các protein BET điều tiết các đáp ứng viêm do vi khuẩn, và BRD2 ở mẫu chuột ngăn chỉ dưới thể hiện hiện tượng giảm đáng kể lượng xytokin viêm và bảo vệ khỏi bệnh đái tháo đường do bệnh béo phì gây ra (Wang *et al Biochem J.* 2009 425:71-83; Belkina *et al. J. Immunol* 2013). Ngoài ra, một số virus sử dụng các

protein BET này để giới hạn hệ gen của chúng ở chromatin của tế bào chủ, là một phần của quy trình sao chép virus hoặc sử dụng các protein BET để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình phiên mã và kiểm soát gen của virus (You *et al*, *Cell* 2004 117:349-60; Zhu *et al*, *Cell Reports* 2012 2:807-816).

Do đó, cần có các hợp chất mà điều biến hoạt tính của họ protein BET, kể cả BRD2, BRD3, và BRD4, mà có thể được dùng để điều trị các bệnh liên quan đến protein BET như bệnh ung thư. Các hợp chất theo sáng chế giúp đáp ứng được nhu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chất ức chế protein BET, trong đó chất ức chế là hợp chất có công thức I:



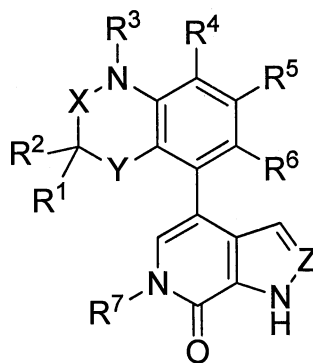
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số được xác định trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà liên quan đến protein BET, bao gồm bước cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh này dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong số nhiều đối tượng, sáng chế đề xuất chất ức chế protein BET, trong đó chất ức chế là hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là C=O hoặc CR⁸R⁹;

Y là O, S, hoặc NR¹⁰;

Z là CH hoặc N;

R¹ và R² độc lập được chọn từ H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, Cy¹, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, và S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A;

hoặc R¹ và R² cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A;

R³ là H hoặc C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, và S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R⁴ là H, halo, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, hoặc S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

R⁵ là H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, Cy², CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4},

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$, hoặc $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{B} ;

R^6 là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, CN, hoặc OH;

R^7 là H hoặc C_{1-4} alkyl;

R^8 và R^9 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} haloalkyl;

R^{10} là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{A} độc lập được chọn từ Cy^1 , halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e1}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e1}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$;

mỗi nhóm R^{B} độc lập được chọn từ Cy^2 , halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$;

mỗi nhóm Cy độc lập được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{C} ;

mỗi nhóm R^{C} độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$;

mỗi nhóm Cy^1 độc lập được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^{D} ;

mỗi nhóm R^{D} độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6}

haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, và S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, và S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

mỗi nhóm Cy² độc lập được chọn từ C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ R^E;

mỗi nhóm R^E độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

mỗi nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, halo, CN, OR^{a5},

SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^{c1} và R^{d1} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heterocycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heterocycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heterocycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heterocycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heterocycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heterocycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heterocycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^{c2} và R^{d2} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heterocycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heterocycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heterocycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập

được chọn từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , và R^{d3} độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^{c4} và R^{d4} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc R^{c5} và R^{d5} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được

chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy; và

mỗi nhóm R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, và CN.

Theo một số phương án, X là C=O.

Theo một số phương án, X là CR⁸R⁹.

Theo một số phương án, Y là O.

Theo một số phương án, Y là NR¹⁰.

Theo một số phương án, Z là CH.

Theo một số phương án, Z là N.

Theo một số phương án, R¹ và R² độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, và Cy¹, trong đó C₁₋₆ alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A;

hoặc R¹ và R² cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A.

Theo một số phương án, R¹ và R² độc lập được chọn từ H, C₁₋₃ alkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, trong đó C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halo, và trong đó C₁₋₃ alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

hoặc R¹ và R² cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C₃₋₆ xycloalkyl.

Theo một số phương án, R¹ và R² độc lập được chọn từ H, metyl, etyl, propyl, xyclopropyl, xyclopentyl, pyran-4-yl, phenyl, pyridin-2-yl, 2-clo-4-phenyl, và 2-hydroxyetyl.

Theo một số phương án, R¹ và R² cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, một trong số R¹ và R² là H và gốc còn lại không là H.

Theo một số phương án, mỗi gốc R¹ và R² là C₁₋₆ alkyl.

Theo một số phương án, mỗi gốc R¹ và R² là metyl.

Theo một số phương án, R³ là H hoặc C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy, C(=O)NR^{c2}R^{d2}, và C(=O)OR^{a2}.

Theo một số phương án, R³ là H, metyl, etyl, hoặc propyl, trong đó metyl tùy ý được thế bằng xyclopropyl, pyridinyl, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH(4-metylpiperazin-1-yl), hoặc -C(=O)OH.

Theo một số phương án, R³ là metyl.

Theo một số phương án, R⁴ là H, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, CN, hoặc OH.

Theo một số phương án, R⁴ là H.

Theo một số phương án, R^5 là H, C_{1-6} alkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, hoặc $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^B .

Theo một số phương án, R^5 là H, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 2-furyl, CN, NO_2 , metoxy, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)-(morpholin-4-yl)$, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2-(isopropyl)$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2-NH(isopropyl)$, hoặc $-SO_2-(piperidin-1-yl)$.

Theo một số phương án, R^5 là $S(O)_2R^{b4}$.

Theo một số phương án, R^6 là H.

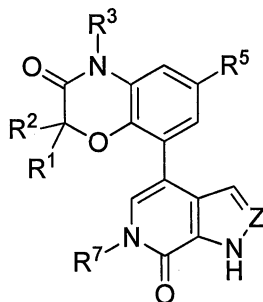
Theo một số phương án, R^7 là C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, R^7 là metyl.

Theo một số phương án, mỗi gốc R^8 và R^9 là H.

Theo một số phương án, R^{10} là H.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa:



IIa.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì Z là CH.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì Z là N.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và Cy^1 , trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A ;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A .

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halo, và trong đó C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, và R^2 độc lập được chọn từ H, methyl, ethyl, propyl, xyclopropyl, xyclopentyl, pyran-4-yl, phenyl, pyridin-2-yl, 2-clo-4-phenyl, và 2-hydroxyethyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì một trong số R^1 và R^2 là H và gốc còn lại không là H.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì mỗi gốc R^1 và R^2 là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì mỗi gốc R^1 và R^2 là methyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, và $C(=O)OR^{a2}$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, R^3 là H, methyl, ethyl, hoặc propyl, trong đó methyl tùy ý được thế bằng xyclopropyl, pyridinyl, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH(4\text{-methylpiperazin-1-yl})$, hoặc $-C(=O)OH$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^3 là methyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^3 là ethyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^5 là H, C_{1-6} alkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, hoặc $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^B .

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^5 là H, 1-methyl-1H-pyrazol-4-yl, 2-furyl, CN, NO_2 , metoxy, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)-(morpholin-4-yl)$, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2\text{-(isopropyl)}$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2\text{-NH(isopropyl)}$, hoặc $-SO_2\text{-(piperidin-1-yl)}$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^5 là $S(O)_2R^{b4}$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^5 là $S(O)_2CH_3$.

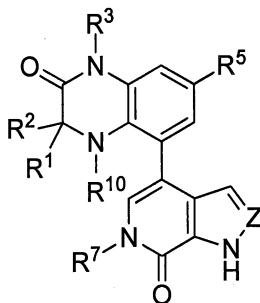
Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^5 là $S(O)_2CH_2CH_3$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^5 là $-C(=O)NH_2$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^5 là $-CH_2OCH_3$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIa, thì R^7 là metyl.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb:



IIb.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì Z là CH.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì Z là N.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và Cy^1 , trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A ;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A .

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halo, và trong đó C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, metyl, etyl, propyl, xyclopropyl, xyclopentyl, pyran-4-yl, phenyl, pyridin-2-yl, 2-clo-4-phenyl, và 2-hydroxyetyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì một trong số R^1

và R^2 là H và gốc còn lại không là H.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì mỗi gốc R^1 và R^2 là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì mỗi gốc R^1 và R^2 là metyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì R^3 là H hoặc metyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì R^5 là H hoặc $S(O)_2R^{b4}$.

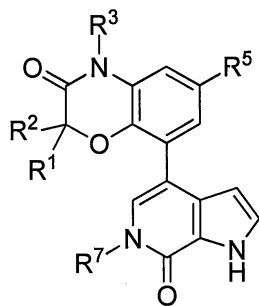
Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì R^5 là H hoặc $-SO_2CH_3$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì R^5 là H hoặc $-SO_2CH_2CH_3$.

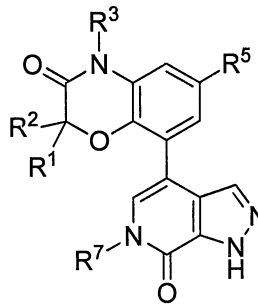
Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì R^7 là metyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIb, thì R^{10} là H.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb:



IIIa



IIIb.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và Cy^1 , trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A ;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A .

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halo, và trong đó C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, metyl, etyl, propyl, xyclopropyl, xyclopentyl, pyran-4-yl, phenyl, pyridin-2-yl, 2-clo-4-phenyl, và 2-hydroxyetyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì một trong số R^1 và R^2 là H và gốc còn lại không là H.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì mỗi gốc R^1 và R^2 là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì mỗi gốc R^1 và R^2 là metyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, và $C(=O)OR^{a2}$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^3 là H, metyl, etyl, hoặc propyl, trong đó metyl tùy ý được thế bằng xyclopropyl, pyridinyl, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH(4\text{-metylpiperazin-1-yl})$, hoặc $-C(=O)OH$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^3 là metyl.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^5 là H, C_{1-6} alkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, hoặc $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^B .

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^5 là H, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 2-furyl, CN, NO_2 , metoxy, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)-(morpholin-4-yl)$, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2-(isopropyl)$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2-NH(isopropyl)$, hoặc $-SO_2-(piperidin-1-yl)$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^5 là $S(O)_2R^{b4}$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^5 là

$\text{S(O)}_2\text{CH}_3$.

Theo một số phương án, khi hợp chất theo sáng chế có Công thức IIIa hoặc IIIb, thì R^5 là $\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Cần phải hiểu rằng một số dấu hiệu nhất định theo sáng chế, mà để rõ ràng, được bộc lộ trong phạm vi các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp thành một phương án. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau theo sáng chế, mà để ngắn gọn, đã được bộc lộ trong phạm vi của một phương án, cũng có thể được tách riêng hoặc kết hợp lại theo cách thích hợp.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là không được thế hoặc được thế. Thuật ngữ "được thế" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là nguyên tử hydro được loại bỏ và thế bằng phần tử thế. Cần phải hiểu rằng việc thế trên nguyên tử nhất định bị giới hạn bởi hóa trị.

Trong toàn bộ phần định nghĩa, thuật ngữ " C_{i-j} " biểu thị khoảng mà bao gồm cả các điểm cuối, trong đó i và j là các số nguyên và biểu thị số lượng nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm C_{1-4} , C_{1-6} , và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "z-cạnh" (trong đó z là số nguyên) thường mô tả số lượng nguyên tử tạo thành nhân trong một gốc mà số lượng nguyên tử tạo thành nhân là z . Ví dụ, piperidinyl là ví dụ về nhân heteroxycloalkyl có 6 cạnh, pyrazolyl là ví dụ về nhân heteroaryl có 5 cạnh, pyridyl là ví dụ về nhân heteroaryl có 6 cạnh, và 1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen là ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Thuật ngữ "carbon" chỉ một hoặc nhiều nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkyl" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm hydrocacbon no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về gốc alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm hóa chất như methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *s*-butyl, và *t*-butyl.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkoxy" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm có công thức -O-alkyl, trong đó nhóm alkyl có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl của nhóm alkoxy có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkoxy làm ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, và propoxy (ví dụ, *n*-propoxy và isopropoxy).

Thuật ngữ " C_{i-j} alkenyl" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm hydrocacbon chưa no có một hoặc nhiều nối đôi cacbon-cacbon và có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, gốc alkenyl chứa từ 2 đến 6 hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkynyl" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm hydrocarbon chưa no có một hoặc nhiều nối ba cacbon-cacbon và có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa từ 2 đến 6 hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkylamino" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm có công thức $-NH(alkyl)$, trong đó nhóm alkyl có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ các nhóm alkylamin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylamino, etylamino, và propylamino.

Thuật ngữ "đi- C_{i-j} -alkylamino" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm có công thức $-N(alkyl)_2$, trong đó mỗi hai nhóm alkyl độc lập có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm dialkylamino là $-N(C_{1-4} alkyl)_2$, ví dụ, dimethylamino, diethylamino, N-metyl-N-ethylamino, hoặc N-metyl-N-propylamino.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkylthio" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm có công thức $-S-alkyl$, trong đó nhóm alkyl có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkylthio là C_{1-4} alkylthio, ví dụ, methylthio hoặc ethylthio.

Thuật ngữ "amino" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức $-NH_2$.

Thuật ngữ "aryl" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2 hoặc nhiều nhân ngưng tụ) hydrocarbon thơm, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, aryl là C_{6-10} aryl. Theo một số phương án, nhóm aryl là nhân naphthalen hoặc nhân phenyl. Theo một số phương án, nhóm aryl là phenyl.

Thuật ngữ " C_{i-j} xycloalkyl" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc hydrocarbon vòng không thơm có từ i đến j nguyên tử cacbon tạo ra nhân, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều alkenylen các nhóm ($-C=C-$) là một phần của cấu trúc nhân. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các hệ nhân một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 nhân ngưng tụ). Định nghĩa về xycloalkyl còn bao gồm các gốc mà có một hoặc nhiều nhân thơm ngưng tụ (tức là có liên kết chung với) với nhân xycloalkyl, ví dụ, các chất dẫn xuất benzo của xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan, và các nhóm tương tự. Một hoặc nhiều

nguyên tử cacbon tạo thành nhân của nhóm xycloalkyl có thể được oxy hóa để tạo ra liên kết carbonyl. Theo một số phương án, xycloalkyl là C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, hoặc C₅₋₆ xycloalkyl. Các nhóm xycloalkyl làm ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm xycloalkyl khác làm ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Các nhóm xycloalkyl khác làm ví dụ bao gồm xyclopropyl.

Thuật ngữ "C_{i-j} haloalkoxy" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -O-haloalkyl có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy là C₁₋₄ haloalkoxy. Nhóm haloalkoxy làm ví dụ là OCF₃. Ví dụ thêm về haloalkoxy nhóm là OCHF₂.

Thuật ngữ "halo" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, I hoặc Br. Theo một số phương án, "halo" để chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, phần tử thể halo là F.

Thuật ngữ "C_{i-j} haloalkyl" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm alkyl có từ một nguyên tử halogen đến 2s+1 nguyên tử halogen mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, trong đó "s" là số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là flometyl, điflometyl, hoặc triflometyl. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là triflometyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ gốc dị vòng thơm một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2 hoặc nhiều nhân ngưng tụ), chứa nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên nhân được chọn từ nito, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại trên nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trên nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 1 nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có từ 5 đến 10 cạnh hoặc từ 5 đến 6 cạnh. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 5 cạnh. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 6 cạnh.

Khi nhóm heteroaryl này chứa nhiều hơn một nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại có thể giống nhau hoặc khác nhau. Các nguyên tử nitơ trên (các) nhân của nhóm heteroaryl này có thể được oxy hóa để tạo ra các N-oxit. Các nhóm heteroaryl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, pyrol, pyrazol, azolyl, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, imidazol, furan, thiophen, triazol, tetrazol, thiadiazol, quinolin, isoquinolin, indol, benzothiophen, benzofuran, benzisoxazol, imidazo[1, 2-b]thiazol, purin, triazin, và các nhóm tương tự.

Heteroaryl có 5 cạnh là nhóm heteroaryl có năm nguyên tử tạo thành nhân chứa trong đó một hoặc nhiều nguyên tử tạo thành nhân độc lập được chọn từ N, O, và S. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 5 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trên nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 5 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 5 cạnh có 1 nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại. Ví dụ các thành phần tạo ra nhân bao gồm CH, N, NH, O, và S. Ví dụ các heteroaryl có nhân năm cạnh là thienyl, furyl, pyrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, và 1,3,4-oxadiazolyl.

Heteroaryl có 6 cạnh là nhóm heteroaryl có sáu nguyên tử tạo thành nhân trong đó một hoặc nhiều nguyên tử tạo thành nhân là N. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 6 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trên nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 6 cạnh có 1 nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại. Ví dụ các thành phần tạo ra nhân bao gồm CH và N. Nhân heteroaryl sáu cạnh làm ví dụ là pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, và pyridazinyl.

Thuật ngữ "heterocycloalkyl" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ các hệ nhân dị vòng không thơm, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều liên kết không no là một phần của cấu trúc nhân, và chứa nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, nhóm heterocycloalkyl có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại trên nhân. Theo một số phương án, nhóm heterocycloalkyl có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trên nhân. Theo một số phương án, nhóm heterocycloalkyl có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên nhân. Theo một số phương án, nhóm heterocycloalkyl có 1 nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại. Khi nhóm heterocycloalkyl chứa nhiều hơn một nguyên tử khác loại trên nhân, thì các nguyên tử khác loại có thể giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ các thành phần tạo ra nhân bao gồm CH, CH₂, C(O), N, NH, O, S, S(O), và S(O)₂. Các nhóm heterocycloalkyl có thể bao gồm một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 nhân ngưng tụ) các hệ nhân, bao gồm các hệ xoắn. Định nghĩa về này còn

bao gồm cả heteroxycloalkyl là các gốc mà có một hoặc nhiều nhân thơm ngưng tụ (tức là có liên kết chung với) với nhân không thơm, ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin, dihydrobenzofuran và các gốc tương tự. Nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử khác loại trên (các) nhân của nhóm heteroxycloalkyl có thể được oxy hóa để tạo ra nhóm carbonyl, sulfinyl, hoặc sulfonyl (hoặc liên kết oxy hóa khác) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, 4 đến 10 cạnh, 4 đến 7 cạnh, 4 cạnh, 5 cạnh, 6 cạnh, hoặc 7 cạnh. Các ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin, dihydrobenzofuran, azetidín, azepan, pyrrolidín, piperidín, piperazin, morpholin, thiomorpholin, và pyran.

Các hợp chất theo sáng chế có thể là không đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm không đối xứng). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang, dự định trừ khi có quy định khác. Các hợp chất theo sáng chế mà chứa nguyên tử cacbon được thể không đối xứng có thể được phân tách thành dạng quay quang hoặc dạng triệt quang. Các phương pháp điều chế các dạng quay quang từ các nguyên liệu ban đầu không quay quang là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như bằng cách phân giải các hỗn hợp triệt quang hoặc bằng cách tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều chất đồng phân dị hình của olefin, liên kết đôi C=N, và dạng tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất theo sáng chế, và tất cả các dạng ổn định đó được bao hàm trong sáng chế. Các chất đồng phân dị hình *cis* và *trans* của các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ và có thể được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân hoặc ở các dạng chất đồng phân đã được tách.

Khi các hợp chất theo sáng chế có tâm không đối xứng, các hợp chất có thể là chất đồng phân lập thể bất kỳ trong số các chất đồng phân lập thể có thể có. Ở các hợp chất có một tâm không đối xứng, hóa học lập thể của tâm không đối xứng có thể là (R) hoặc (S). Ở các hợp chất có hai tâm không đối xứng, hóa học lập thể của các tâm không đối xứng có thể độc lập là (R) hoặc (S) nên cấu hình của các tâm không đối xứng có thể là (R) và (R), (R) và (S); (S) và (R), hoặc (S) và (S). Ở các hợp chất có ba tâm không đối xứng, hóa học lập thể từng tâm đối xứng trong số ba tâm không đối xứng có thể độc lập là (R) hoặc (S) nên cấu hình của các tâm không đối xứng có thể là (R), (R) và (R); (R), (R) và (S); (R), (S) và (R); (R), (S) và (S); (S), (R) và (R); (S), (R) và (S); (S), (S) và (R); hoặc (S), (S) và (S).

Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang gồm các hợp chất có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp làm ví dụ bao gồm kết tinh lại phân đoạn bằng cách sử dụng axit phân giải không đối xứng mà là axit hữu cơ quay quang và tạo muối. Các tác nhân phân giải thích hợp đối với các phương pháp kết tinh lại phân đoạn, ví dụ, là các axit quay quang, như dạng D và dạng L của axit tartric, axit

diacetiltartric, axit đibenzoyltartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic quay quang khác nhau như axit β -camphorsulfonic. Các tác nhân phân giải khác thích hợp đối với các phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của α -methylbenzylamin (ví dụ, dạng *S* và dạng *R*, hoặc dạng đồng phân lập thể tinh khiết), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, N-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-diaminoxyclohexan, và các dạng tương tự.

Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang còn có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột nạp tác nhân phân giải quay quang (ví dụ, đinitrobenzoylphenylglyxin). Chế phẩm dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng hổ biến. Các dạng hổ biến tạo ra đôi liên kết đơn với liên kết đôi liên kề cùng với việc đồng thời di trú proton. Các dạng hổ biến bao gồm các chất hổ biến dị biến proton mà là các trạng thái proton hóa đồng phân có cùng công thức tổng quát và tổng điện tích. Các chất hổ biến dị biến proton làm ví dụ bao gồm cặp keton - enol, cặp amit - axit imidic, cặp lactam - lactim, cặp amit - axit imidic, cặp enamín - imin, và các dạng vòng, trong đó một proton có thể chiếm hai hoặc nhiều vị trí của hệ nhân dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imidazol, 1H-, 2H- và 4H-1,2,4-triazol, 1H- và 2H- isoindol, và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng hổ biến có thể cân bằng nhau hoặc được chốt về mặt không gian thành một dạng bằng cách thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử xuất hiện ở các chất trung gian hoặc các hợp chất cuối cùng. Các đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số thứ tự nguyên tử nhưng số khối lượng khác nhau.

Thuật ngữ "hợp chất" được dùng trong bản mô tả này nhằm để bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân dị hình, các chất hổ biến, và các đồng vị có cấu trúc đã được bộc lộ. Các hợp chất theo sáng chế xác định được theo tên hoặc cấu trúc như một dạng hổ biến cụ thể được dự định bao gồm các dạng hổ biến khác trừ khi có quy định khác.

Tất cả các hợp chất, và muối được dụng của nó, có thể được thấy cùng với các chất khác như nước và các dung môi (ví dụ, các hydrat và các solvat) hoặc có thể được phân tách.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, cơ bản được phân tách. Thuật ngữ "cơ bản được tách" có nghĩa là hợp chất này được tách ít nhất một phần hoặc hầu như được tách ra khỏi môi trường nơi nó được tạo ra hoặc phát hiện. Ví dụ, việc tách một phần có thể bao gồm chế phẩm giàu hợp chất theo sáng chế. Cơ bản được tách có thể bao gồm các được phẩm chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% trọng

lượng các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của nó. Các phương pháp tách các hợp chất và muối của chúng là thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "được dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các dược phẩm, và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá y học hợp lý, là thích hợp đối với việc sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không quá mức độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, phù hợp với tỷ lệ hợp lý giữa lợi ích và nguy cơ.

Các thuật ngữ "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng" được dùng trong bản mô tả này như thường được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, và thường chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ của phản ứng, mà là gần bằng nhiệt độ trong phòng trong đó phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Sáng chế còn bao gồm các muối được dụng của các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ "các muối được dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các chất dẫn xuất của các hợp chất đã được bộc lộ, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc gốc bazơ hiện có thành dạng muối của nó. Các ví dụ về muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối vô cơ hoặc các muối hữu cơ của các gốc kiềm như các amin; các muối kiềm hoặc các muối hữu cơ của các gốc axit như axit carboxylic; và các nhóm tương tự. Các muối được dụng của sáng chế bao gồm các muối không độc thông thường của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Các muối được dụng của sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc bazơ hoặc gốc axit theo các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với các dạng axit hoặc các dạng bazơ của các hợp chất này với lượng tỷ lệ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai hợp chất này; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (MeCN) được ưu tiên. Danh mục các muối thích hợp được tìm thấy trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19, và trong tài liệu: Stahl *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002).

Các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng trong bản mô tả này: AcOH (axit axetic); Ac₂O (axetic anhydrit); aq. (dung dịch nước); atm. (áp suất khí quyển); Boc (*t*-butoxycarbonyl); BOP ((benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphoni hexafluorophosphat); br (rộng); Cbz (carboxybenzyl); calc. (theo tính toán); d (vạch đôi); dd (hai vạch đôi); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en); DCM (diclometan); DIAD (*N,N'*-diisopropyl azidodicarboxylat); DIEA (*N,N*-diisopropyletylamin); DIPEA (*N,N*-diisopropyletylamin); DIBAL (diisobutylnhôm hydrua);

DMF (*N,N*-dimetylformamit); Et (etyl); EtOAc (etyl axetat); FCC (sắc ký cột cực nhanh); g (gam); h (giờ); HATU (*N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uron hexaflophosphat); HCl (axit clohydric); sắc ký lỏng cao áp (sắc ký lỏng cao áp); Hz (hertz); J (hằng số liên hợp); LCMS (phép đo sắc ký lỏng–phổ khối); LDA (lithi diisopropylamit); m (đa vạch); M (mol); *m*CPBA (axit 3-cloperoxybenzoic); MS (phổ khối); Me (metyl); MeCN (axetonitril); MeOH (metanol); mg (miligam); min. (phút); ml (mililit); mmol (milimol); N (đương lượng); nM (nanomol); NMP (*N*-metylpyrrolidinon); NMR (cộng hưởng từ hạt nhân phổ); OTf (triflometansulfonat); Ph (phenyl); pM (picomol); sắc ký lỏng cao áp pha đảo (RP-HPLC) (phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha); s (vạch đơn); t (vạch ba hoặc bậc ba); TBS (tert-butylđimetylsilyl); tert (bậc ba); tt (ba vạch ba); TFA (axit trifloaxetic); THF (tetrahydrofuran); μ g (microgam); μ l (microlit); μ M (micromol); % trọng lượng (phần trăm trọng lượng).

Quy trình tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế, kể cả các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách áp dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo quy trình tổng hợp khả thi bất kỳ trong số nhiều quy trình.

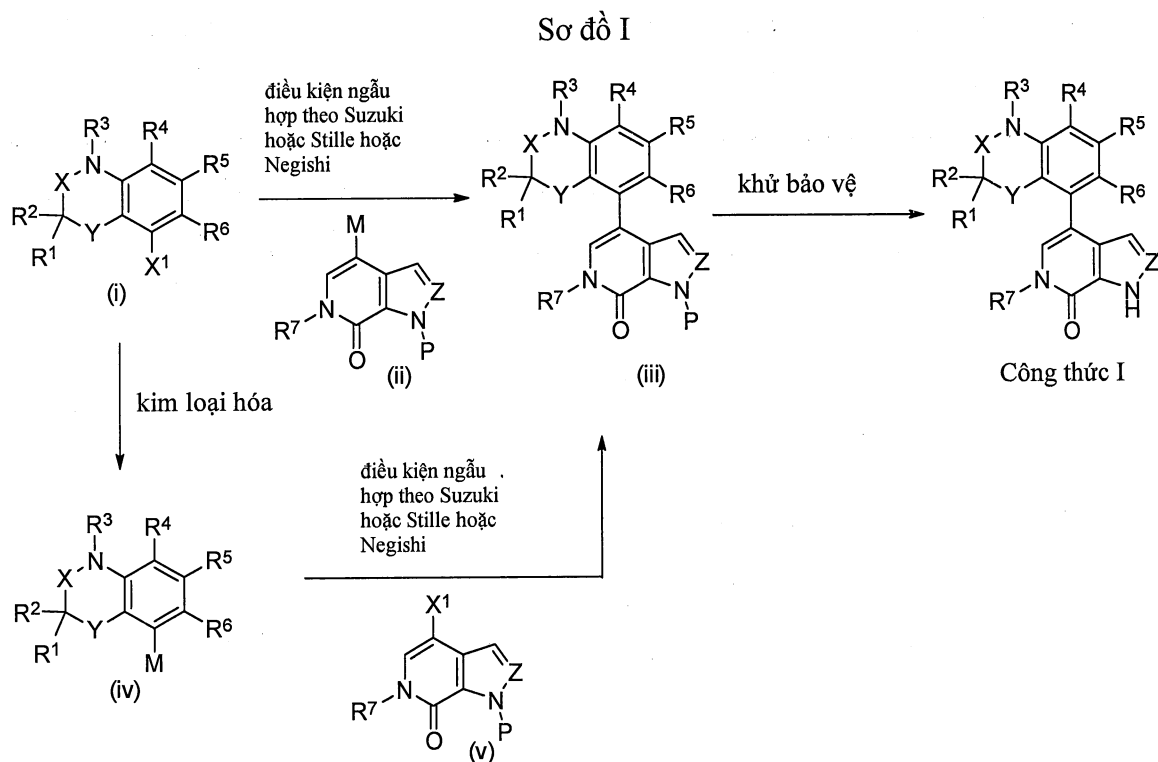
Các phản ứng điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp mà có thể dễ dàng được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp có thể hầu như không có hoạt tính phản ứng với các nguyên liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian, hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ thực hiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ đóng băng của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Một phản ứng nhất định có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp gồm nhiều dung môi. Tùy theo bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp đối với bước phản ứng cụ thể có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm bảo vệ và khử bảo vệ đối với các nhóm khác nhau hóa chất. Nhu cầu về việc bảo vệ và khử bảo vệ, và chọn lọc các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hóa học về các nhóm bảo vệ có thể được thấy, ví dụ, trong tài liệu: P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Syntheses*, 4th Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006), mà được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế như được thể hiện trên Sơ đồ I. Chất trung gian (i), khi X¹ là halo, có thể được liên hợp với (ii), khi M là axit boronic, este boronic, hoặc kim loại được thế một cách thích hợp như Sn(Bu)₄ hoặc Zn, trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như

tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicarbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra chất dẫn xuất đã được bảo vệ (iii) nhóm bảo vệ (ví dụ, P là tosyl hoặc SEM) có thể được loại ra trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, NaOH đối với khử bảo vệ tosyl và TFA đối với khử bảo vệ SEM) để tạo ra các hợp chất theo sáng chế.

Theo cách khác, nhóm X^1 halo bao gồm (i) có thể được chuyển hóa thành kim loại được thích hợp (iv) (ví dụ, M là $B(OH)_2$, $Sn(Bu)_4$, hoặc Zn) và sau đó được liên hợp với dị vòng halogenua (v) (X^1 là halo) trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicarbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra chất dẫn xuất được bảo vệ (iii) mà có thể khử bảo vệ để tạo ra các hợp chất theo sáng chế.

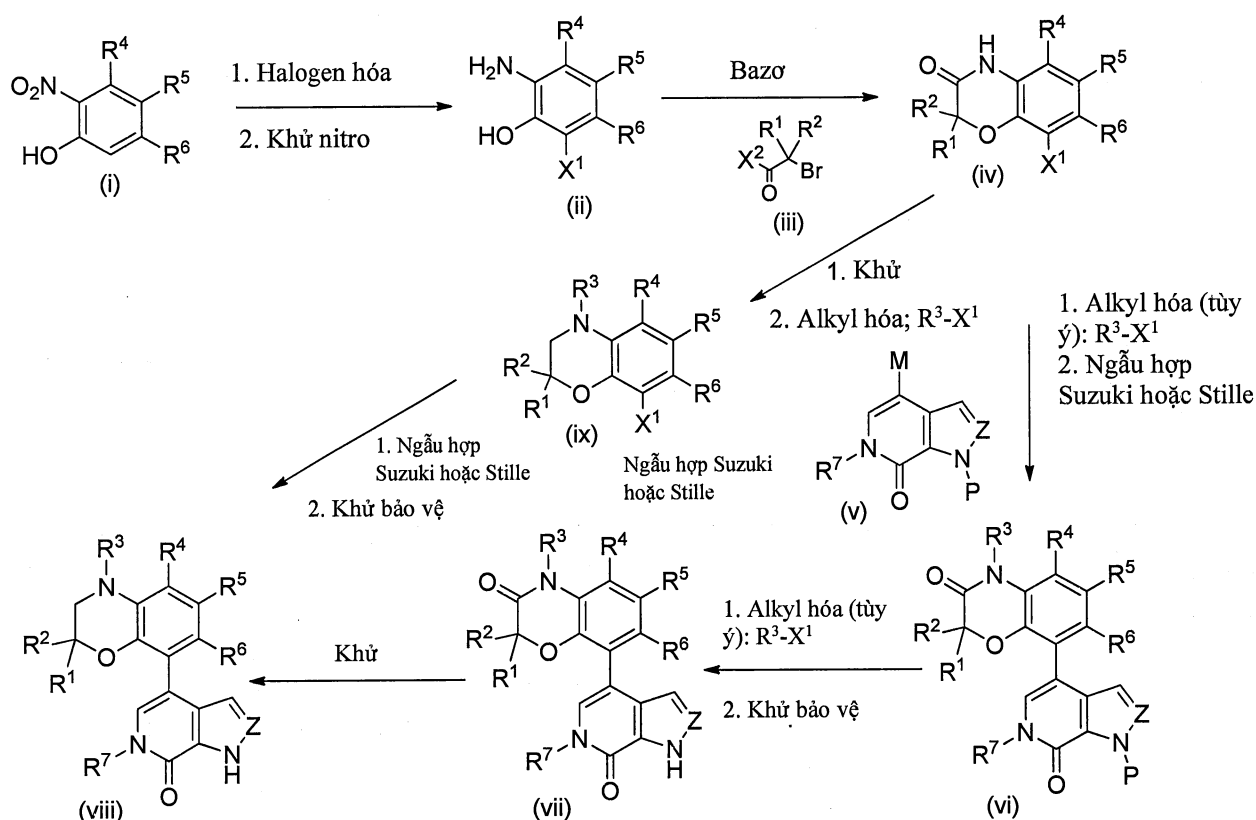


Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế như được thể hiện trên Sơ đồ II. Nitrophenol (i) có thể được halogen hóa với các chất phản ứng thích hợp, như *N*-closuxinimit, *N*-bromosuxinimit, Br_2 hoặc *N*-iodosuxinimit để tạo ra halogenua, trong đó $X^1 = Cl, Br$ hoặc I , và tiếp theo là khử nhóm nitro trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, Fe hoặc Zn) có thể tạo ra chất trung gian amino có công thức (ii). Alkyl hóa hợp chất có công thức (ii) bằng $X^2C(=O)C(R^1R^2)-Br$ (iii), khi X^2 là C_{1-4} alkoxy như etoxy, bằng cách áp dụng các điều kiện alkyl hóa chuẩn có thể tạo ra ete mà có thể đóng vòng tại chỗ hoặc khi làm nóng để tạo ra chất dẫn xuất hai vòng có công thức (iv).

Theo cách khác, việc axyl hóa amin có công thức (ii) bằng $\text{BrC}=\text{OCR}^1\text{R}^2$ -Br có công thức (iii) trong các điều kiện axyl hóa chuẩn có thể tạo ra amit mà có thể đóng vòng tại chỗ hoặc khi làm nóng để tạo ra chất dẫn xuất hai vòng có công thức (iv). Sau bước N-alkyl hóa tùy ý để đưa R^3 vào, các hợp chất có công thức (iv) có thể được liên hợp với các chất trung gian (v), khi M là axit boronic, este boronic, hoặc kim loại được thế một cách thích hợp như $\text{Sn}(\text{Bu})_4$ hoặc Zn, trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn như trên để tạo ra chất dẫn xuất đã được bảo vệ có công thức (vi). Theo cách khác, việc đưa R^3 vào thông qua việc alkyl hóa có thể được thực hiện sau khi tạo ra chất dẫn xuất có công thức (vi). Ví dụ, pyridon có công thức (vi) có thể được alkyl hóa bằng cách cho phản ứng với $\text{R}^3\text{-X}^1$, khi $\text{X}^1 = \text{halo} (\text{Br}, \text{Cl}, \text{hoặc I})$, và bazơ, như triethylamin, NaH hoặc Na_2CO_3 , và tiếp đó khử bảo vệ trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, NaOH đối với việc khử bảo vệ tosyl và TFA đối với việc khử bảo vệ SEM) để tạo ra các hợp chất theo sáng chế có công thức (vii).

Một cách tùy ý, việc khử carbonyl có công thức (iv) bằng tác nhân khử, như boran, tiếp theo là alkyl hóa bằng $\text{R}^3\text{-X}^1$ và bazơ có thể tạo ra các hợp chất theo sáng chế có công thức (ix). Các hợp chất này có thể được liên hợp với hợp chất có công thức (v) trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn để tạo ra chất dẫn xuất đã được bảo vệ mà có thể được khử bảo vệ tiếp trong các điều kiện chuẩn để tạo ra các hợp chất theo sáng chế có công thức (viii).

Sơ đồ II

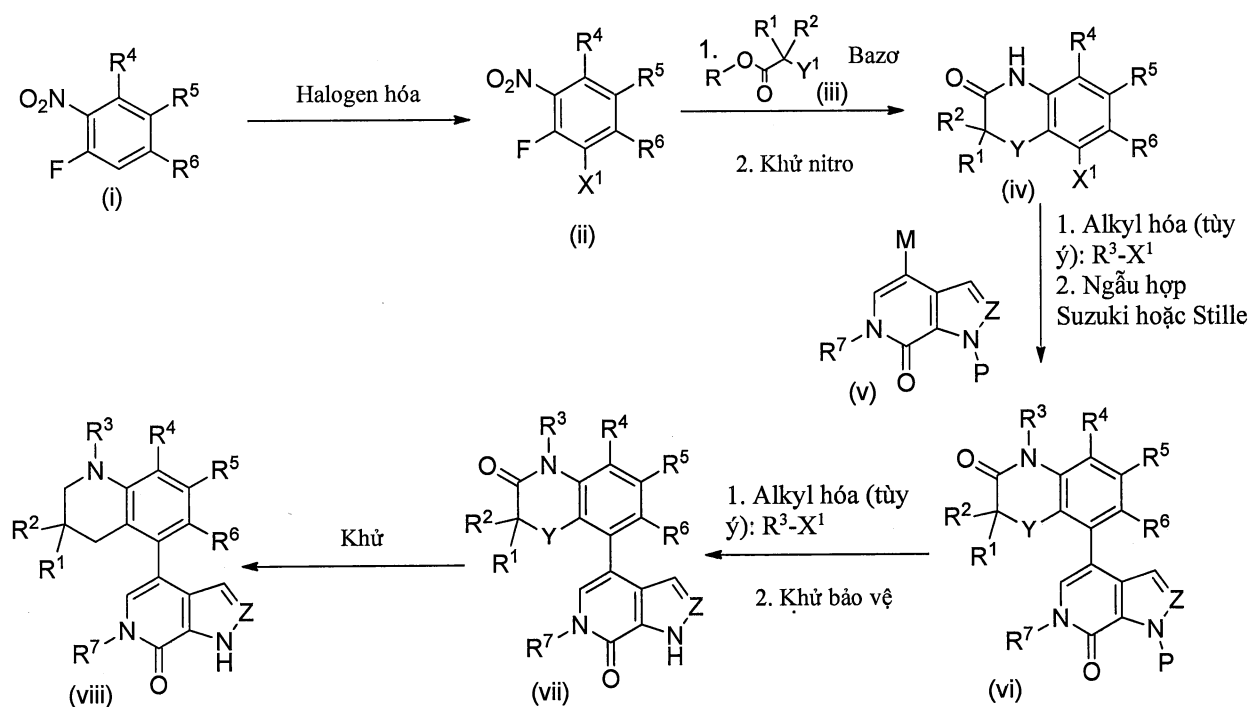


Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ III. Hợp chất

nitro có công thức (i) có thể được halogen hóa với các chất phản ứng thích hợp, như *N*-closucxinimit, *N*-bromosucxinimit hoặc Br₂ hoặc *N*-iodosucxinimit để tạo ra halogenua trong đó X¹ = Cl, Br hoặc I. Phản ứng của nitro-halogenua (ii) với este (iii), như RO₂CCR¹R²-Y¹ (trong đó R là C₁₋₄ alkyl và Y¹ là OH hoặc NR¹⁰), có thể tạo ra chất dẫn xuất trung gian chứa nitro mà sau khi khử nhóm nitro trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, Fe hoặc Zn) có thể tạo ra amin tương ứng mà tiếp đó có thể đóng vòng tại chỗ hoặc sau khi làm nóng để tạo ra chất dẫn xuất hai vòng có công thức (iv). Chất trung gian có công thức (iv) có thể được liên hợp với hợp chất có công thức (v), trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp như Sn(Bu)₄ hoặc Zn, trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn để tạo ra chất dẫn xuất được bảo vệ có công thức (vi). Pyridon có công thức (vi) có thể được alkyl hóa bằng cách cho phản ứng với R³-X¹, trong đó X¹ = Br, Cl, hoặc I và bazơ, như triethylamin, NaH hoặc Na₂CO₃. Tiếp đó, việc khử bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện chuẩn để tạo ra các hợp chất theo sáng chế có công thức (vii). Việc khử carbonyl có công thức (vii) bằng tác nhân khử, như boran, có thể tạo ra các hợp chất theo sáng chế có công thức (viii).

Một cách tùy ý, hợp chất có công thức (iv) trước hết có thể được alkyl hóa với R³-X¹, sau đó được liên hợp với hợp chất có công thức (v), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn để tạo ra chất dẫn xuất đã được bảo vệ có công thức (vi). Tiếp đó, việc khử bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện chuẩn để tạo ra các hợp chất theo sáng chế có công thức (vii). Việc khử carbonyl có công thức (vii) bằng tác nhân khử, như boran, có thể tạo ra các hợp chất theo sáng chế có công thức (viii).

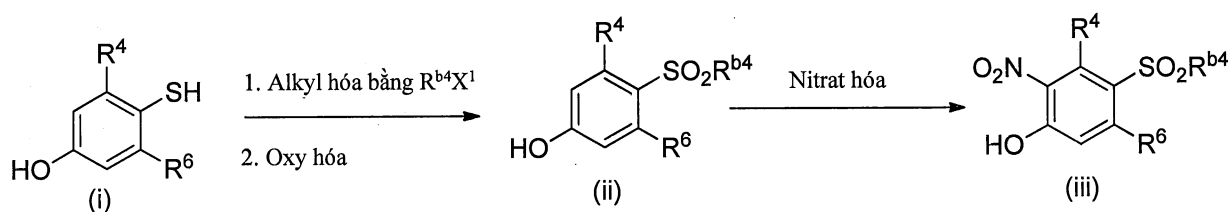
Sơ đồ III



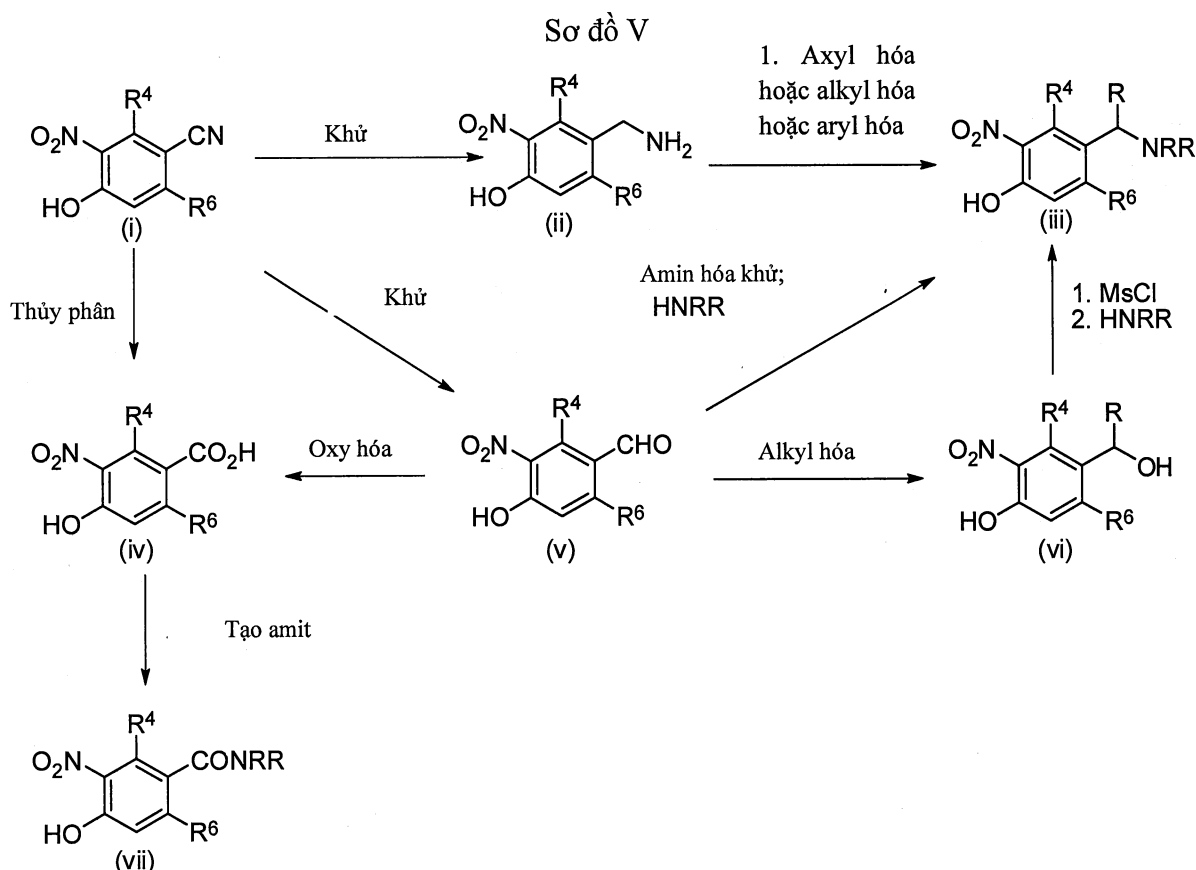
Các chất trung gian để tạo ra các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế như được

thể hiện trên Sơ đồ IV. Thiophenol có công thức (i) có thể được alkyl hóa bằng $R^{b4}X^1$ (trong đó $X^1 = Br, Cl, \text{ hoặc } I$) và bazơ, như triethylamin, NaH hoặc Na_2CO_3) để tạo ra thioete mà có thể được oxy hóa bằng chất phản ứng thích hợp, như *m*CPBA hoặc H_2O_2 hoặc đioxiran, để tạo ra sulfoxit mà có thể được oxy hóa tiếp bằng chất oxy hóa, như *m*CPBA hoặc H_2O_2 hoặc đioxiran, để tạo ra sulfon có công thức (ii). Sulfon có công thức (ii) có thể được nitrat hóa trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, HNO_3 có hoặc không có Fe hoặc H_2SO_4 chất xúc tác) để tạo ra nitro-phenol có công thức (iii). Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp từ các chất trung gian có công thức (iii) bằng cách áp dụng các phương pháp đã được bộc lộ trên Sơ đồ II.

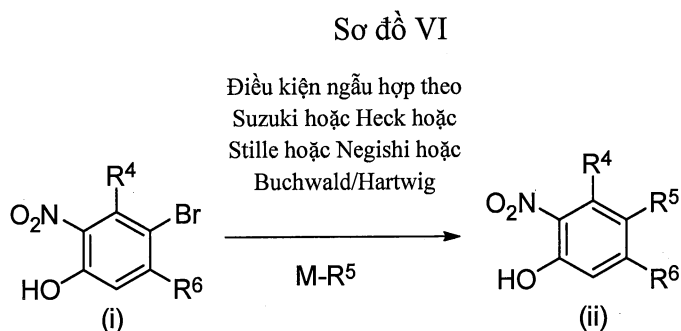
Sơ đồ IV



Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế như được thể hiện trên Sơ đồ V. Xyanophenol có công thức (i) có thể được khử bằng các chất phản ứng thích hợp (ví dụ, $LiBH_4$ hoặc boran) để tạo ra các amin có công thức (ii) mà có thể được axyl hóa, aryl hóa hoặc alkyl hóa trong các điều kiện chuẩn. Theo cách khác, xyanophenol có công thức (i) có thể được khử thành aldehyt có công thức (v) bằng tác nhân khử, như DIBAL, và sau đó được amin hóa khử trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, $NaCNBH_4$, $HNRR$, trong đó mỗi nhóm R độc lập là C_{1-6} alkyl, $-C(=O)(C_{1-6}$ alkyl), xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc các chất dẫn xuất đã được thế của chúng chẳng hạn, và các chất tương tự) để tạo ra chất dẫn xuất amino có công thức (iii). Aldehyt có công thức (v) cũng có thể được alkyl hóa trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, chất phản ứng Grignard có công thức $R-MgX^1$ ($X^1 = \text{halo}$)) để tạo ra rượu có công thức (vi) mà có thể được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển, như mesylat, và được thế bằng amin, $HNRR$, để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (iii). Ngoài ra, xyanophenol có công thức (i) có thể được thủy phân thành axit carboxylic của nó có công thức (iv) và sau đó được liên hợp với amin, $HNRR$, bằng cách sử dụng các tác nhân liên hợp amit chuẩn (ví dụ, HBTU, HATU hoặc EDC) để tạo ra amit có công thức (vii). Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp từ các chất dẫn xuất nitrophenol có công thức (i đến vii) này bằng cách áp dụng các phương pháp đã được bộc lộ trên Sơ đồ II.



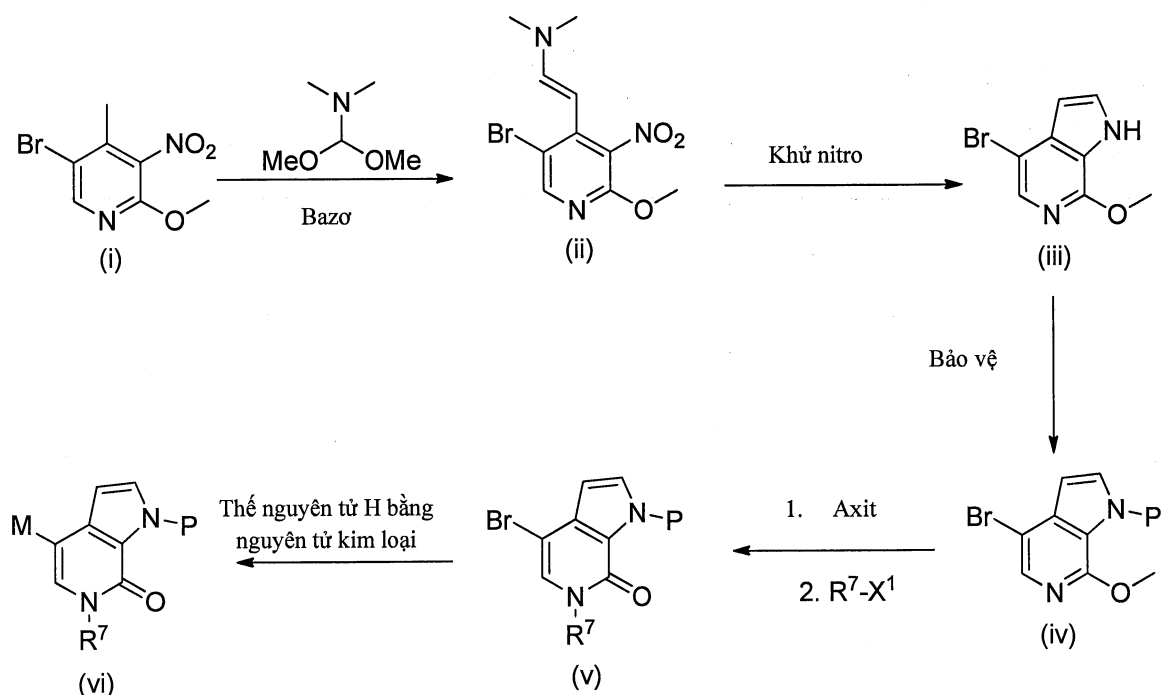
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế như được thể hiện trên Sơ đồ VI. Chất dẫn xuất halogenua có công thức (i) có thể được liên hợp với $M-R^5$, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thể một cách thích hợp $Sn(Bu)_4$ hoặc $Zn-R^5$ trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (ii). $M-R^5$ cũng có thể là amin chứa dị vòng (trong đó M là H và gắn vào nguyên tử nitơ của amin của dị vòng R^5) và liên hợp với nhóm halogenua của hợp chất có công thức (i) được thực hiện bằng cách làm nóng bằng bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald/Hartwig (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (ii). Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp từ (ii) bằng cách áp dụng các phương pháp đã được bộc lộ trên Sơ đồ II.



Các chất trung gian để bào chế các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ VII. Chất dẫn xuất pyridyl có công thức (i) có thể được cho phản ứng với 1,1-

dimetoxyl-*N,N*-dimethylmetanamin để tạo ra olefin có công thức (ii). Việc khử nhóm nitro trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, Fe hoặc Zn) tạo ra hợp chất amino mà có thể đóng vòng tại chỗ hoặc khi làm nóng để tạo ra chất dẫn xuất hai vòng có công thức (iii). Nhóm amino của hợp chất có công thức (iii) có thể được bảo vệ bằng nhóm thích hợp bảo vệ P, khi theo ví dụ P là tosyl hoặc SEM, trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, tosyl-Cl hoặc SEM-Cl) để tạo ra dị vòng đã được bảo vệ có công thức (iv). Axit thủy phân ete và alkyl hóa amit bằng R^7-X^1 trong các điều kiện chuẩn (trong đó $X^1 = \text{halo}$) và bazơ, như triethylamin, NaH hoặc Na_2CO_3 có thể tạo ra pyridon (v). Việc chuyển hóa bromua có công thức (v) thành kim loại (ví dụ, M là B(OR)_2 , SnR_3 , Zn) trong các điều kiện chuẩn có thể tạo ra các chất trung gian có công thức (vi). Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức (vi) bằng cách áp dụng các phương pháp đã được bộc lộ trên Sơ đồ I đến III. (xem cả công bố đơn quốc tế số WO 2013/097601, p. 92),

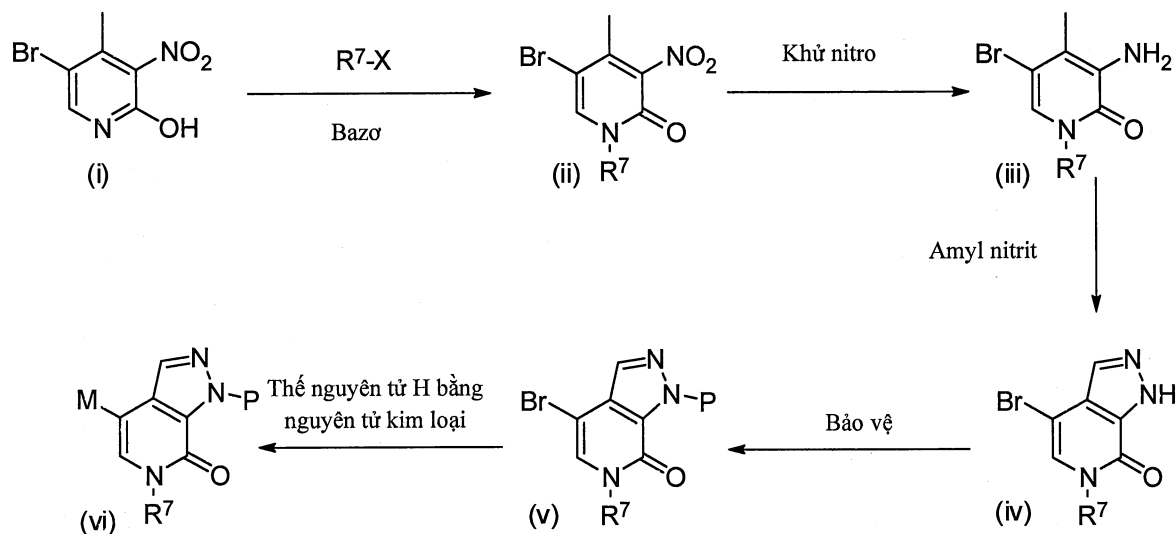
Sơ đồ VII



Các chất trung gian để điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ VIII. Chất dẫn xuất pyridyl có công thức (i) có thể được alkyl hóa bằng R^7-X^1 trong các điều kiện chuẩn (trong đó $X^1 = \text{Br, Cl, hoặc I}$) và bazơ, như triethylamin, NaH hoặc Na_2CO_3 để tạo ra pyridon có công thức (ii). Việc khử nitro của hợp chất có công thức (ii) trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, Fe hoặc Zn) có thể tạo ra hợp chất amino mà khi phản ứng với amyl nitrit có thể đóng vòng tại chỗ hoặc khi làm nóng để tạo ra chất dẫn xuất hai vòng có công thức (iv). Dị vòng amin có công thức (iv) có thể được bảo vệ bằng nhóm thích hợp bảo vệ trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, tosyl-Cl hoặc SEM-Cl) để tạo ra hợp chất dị vòng đã được bảo vệ có công thức (v). Việc chuyển hóa bromua có công thức (v) thành kim loại M (ví dụ, M là B(OR)_2 , SnR_3 ,

Zn) trong các điều kiện chuẩn có thể tạo ra các chất trung gian có công thức (vi). Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp từ chất trung gian có công thức (vi) bằng cách áp dụng các phương pháp đã được bộc lộ trên Sơ đồ I-III. (xem cả tài liệu: WO 2013/097601, p. 92).

Sơ đồ VIII



Đối với quy trình tổng hợp các hợp chất cụ thể, các sơ đồ chung nêu trên có thể được cải biến. Ví dụ, các sản phẩm hoặc các chất trung gian có thể được cải biến để đưa vào các nhóm chức cụ thể vào. Theo cách khác, các phần tử thế có thể được cải biến ở bước bất kỳ của toàn bộ quy trình tổng hợp theo các phương pháp người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, ví dụ, như đã được bộc lộ bởi Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* (Wiley, 1999); và Katritzky *et al.* (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996).

Các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các chất trung gian mà quy trình tổng hợp chúng không được bộc lộ trong bản mô tả này đều có bán trên thị trường, đã biết theo tài liệu chuyên ngành, hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu được rằng các quy trình được bộc lộ không phải là cách duy nhất để có thể tổng hợp được các hợp chất theo sáng chế và rằng một loạt các phản ứng tổng hợp hữu cơ có sẵn có tiềm năng được áp dụng trong quy trình tổng hợp các hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết cách chọn và áp dụng các chu trình tổng hợp thích hợp. Các phương pháp thích hợp tổng hợp các nguyên liệu ban đầu, các chất trung gian và các sản phẩm có thể được xác định bằng cách tham khảo tài liệu kỹ thuật, bao gồm các nguồn tham khảo như: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (Journal of

Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); Carreira, *et al.* (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) và Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, *et al.* (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky *et al.* (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky *et al.* (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky *et al.*, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost *et al.* (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

Phương pháp sử dụng

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế protein BET, và do đó có thể được dùng để điều trị các bệnh và các rối loạn bệnh lý liên quan đến hoạt tính của các protein BET. Đối với các ứng dụng được bộc lộ trong bản mô tả này, hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, kể cả phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, có thể được sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế một hoặc nhiều protein BET là BRD2, BRD3, BRD4, và BRD-t. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế ức chế một cách chọn lọc một hoặc nhiều protein BET so với số còn lại. Thuật ngữ "một cách chọn lọc" có nghĩa là hợp chất này liên kết với hoặc ức chế protein BET lần lượt với ái lực hoặc hiệu lực cao hơn so với tham chiếu, như protein BET khác. Ví dụ, các hợp chất có thể có tính chọn lọc đối với BRD2 hơn đối với BRD3, BRD4 và BRD-t, chọn lọc đối với BRD3 hơn đối với BRD2, BRD4 và BRD-t, chọn lọc đối với BRD4 hơn đối với BRD2, BRD3 và BRD-t, hoặc chọn lọc đối với BRD-t hơn đối với BRD2, BRD3 và BRD4. Theo một số phương án, các hợp chất ức chế hai hoặc nhiều protein BET, hoặc tất cả các protein BET. Nói chung, mức độ chọn lọc có thể gấp ít nhất khoảng 5 lần, ít nhất khoảng 10 lần, ít nhất khoảng 20 lần, ít nhất khoảng 50 lần, ít nhất khoảng 100 lần, ít nhất khoảng 200 lần, ít nhất khoảng 500 lần hoặc ít nhất khoảng 1000 lần.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị các rối loạn gián tiếp do protein BET gây ra. Thuật ngữ "gián tiếp do BET gây ra" được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ, trong đó một hoặc nhiều protein BET, như BRD2, BRD3, BRD4 và/hoặc BRD-t, hoặc thể đột biến của chúng, có vai trò, hoặc khi bệnh hoặc tình trạng này liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của một hoặc nhiều protein BET. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị hoặc làm giảm mức độ nặng của các bệnh và tình trạng bệnh lý khi biết rằng các protein BET, như BRD2, BRD3, BRD4, và/hoặc BRD-t, hoặc thể đột biến của chúng, có vai trò.

Bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư và các rối loạn tăng sinh khác, bệnh tự

miễn dịch, các bệnh mãn tính viêm, các bệnh viêm cấp tính, hiện tượng nhiễm trùng, và nhiễm virut. Các bệnh có thể điều trị được bằng cách dùng cho cá thể (ví dụ, bệnh nhân) có nhu cầu điều trị lượng hữu hiệu để điều trị bệnh hoặc liều của hợp chất theo sáng chế, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, hoặc được phẩm của chúng. Bản mô tả này còn đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, hoặc được phẩm của chúng, để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn gián tiếp do BET gây ra. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, hoặc được phẩm của chúng, để bào chế thuốc nhằm điều trị bệnh hoặc rối loạn gián tiếp do BET gây ra.

Các bệnh mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các bệnh ung thư. Các bệnh ung thư có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư tuyến thượng thận, bệnh ung thư biểu mô tế bào viêm tuyến nang, u thần kinh thính giác, u hắc tố đỉnh nốt ruồi son, nốt lớn từ các tế bào đáy tạo thành trong da không nối với biểu bì, bệnh bạch cầu tế bào ưa eosin cấp tính, bệnh bạch cầu erythroit cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào nhân khổng lồ cấp tính, bệnh bạch cầu đơn nhân to cấp tính, bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính, bệnh ung thư tuyến, bệnh ung thư biểu mô nang dạng tuyến, u tuyến, u mọc răng dạng u tuyến, bệnh ung thư biểu mô tuyến tế bào biểu mô có vảy, khối u tân tạo ở mô chứa mỡ, bệnh ung thư biểu mô vỏ thượng thận, bệnh bạch cầu/u bạch huyết tế bào T ở người lớn, tế bào bệnh bạch cầu NK xâm chiếm, u bạch huyết liên quan đến bệnh AIDS, sacôm cơ vân phế nang, sacôm phần mềm phế nang, u xơ nguyên bào tạo men, u bạch huyết tế bào lớn tự ghép, tự ghép bệnh ung thư tuyến giáp, u bạch huyết tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch, bướu mở cơ mạch, sacôm mạch, u tế bào hình sao, u thể dạng que sinh quái thai không điển hình, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính ở tế bào B, bệnh bạch cầu tiền tế bào lympho ở tế bào B, u bạch huyết tế bào B, bệnh ung thư tế bào đáy, bệnh ung thư tuyến mật, bệnh ung thư bàng quang, u nguyên bào, bệnh ung thư xương, u Brenner, u Brown, u bạch huyết Burkitt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư não, bệnh ung thư biểu mô, bệnh ung thư biểu mô tại chỗ, carcinosacôm, u sụn, u xương răng, sacôm dạng tủy, u sụn, u sụn, bệnh ung thư biểu mô nhau thai, u nhú đám rối màng mạch, sacôm tế bào sáng của thận, u sọ hầu, u bạch huyết tế bào T ở da, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết tràng, bệnh Degos, u tế bào tròn nhỏ tạo sợi dính, u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa, u biểu mô thần kinh loạn sản phôi, u loạn phát tế bào mầm, bệnh ung thư biểu mô bào thai, khối u tân tạo ở tuyến nội tiết, u xoang nội phôi bì, u bạch huyết tế bào T kết hợp bệnh ruột, bệnh ung thư thực quản, thai trong thai, u xơ, sacôm sợi, u bạch huyết nang, bệnh ung thư tuyến giáp có nang, u hạch thần kinh, bệnh ung thư dạ dày-ruột, u tế bào mầm, bệnh ung thư biểu mô nhau thai trong thời kỳ thai nghén, u nguyên bào sợi tế bào khổng lồ, u tế bào khổng lồ của xương, u mô đệm, u nguyên

bào đệm đa hình, u thần kinh đệm, u thần kinh đệm lan tỏa ở não, u tế bào alpha tiểu đảo tụy, u tuyến sinh dục, khối u buồng trứng, u nam-nữ hóa, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày, bệnh bạch cầu tế bào lông tóc, u mạch máu não, bệnh ung thư đầu và cổ, u tế bào quanh mao mạch, khối u ác tính huyết học, u nguyên bào gan, u bạch huyết tế bào T vùng gan lách, u bạch huyết Hodgkin, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin, bệnh ung thư biểu mô tiểu thùy xâm lấn, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thanh quản, nốt ruồi ác tính, bệnh ung thư biểu mô đường giữa gây tử vong, bệnh bạch cầu, u gian bào, sacôm mỡ, bệnh ung thư phổi, u mạch bạch huyết giới hạn, sacôm mạch lympho, u lympho biểu mô, u bạch huyết, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu sinh tủy xương cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, mạch nha u bạch huyết, u mô bào sợi ác tính, u vỏ thần kinh ngoại biên ác tính, u triti ác tính, u bạch huyết tế bào lớp bao, tế bào B của u bạch huyết vùng mép, bệnh bạch cầu dưỡng bào, u tế bào mầm trung thất, bệnh ung thư biểu mô thể tủy ở vú, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, u nguyên bào tủy, u hắc tố, u màng não, bệnh ung thư tế bào merkel, u trung biểu mô, bệnh ung thư biểu mô di căn ở đường tiết niệu, u Mullerian hỗn hợp, khối u nhày, đa u tủy, khối u tân tạo ở mô cơ, bệnh u sùi dạng nấm, sacôm mỡ màng nhày, u niêm, sacôm niêm, bệnh ung thư mũi hầu biểu mô, u tế bào bao Schwann, u nguyên bào thần kinh, u xơ thần kinh, u thần kinh, u hắc tố cục nhỏ, bệnh ung thư mắt, u tế bào hình sao ít nhánh, u tế bào thần kinh đệm ít gai, u tế bào hạt, u màng não vỏ thần kinh thị giác, u thần kinh thị giác, bệnh ung thư miệng, sacôm xương, bệnh ung thư buồng trứng, u Pancoast, bệnh ung thư tuyến vú giáp, u cận hạch, u nguyên bào tuyến tủy, u tế bào tuyến tủy, u tuyến yên, u tuyến ở tuyến yên, u của tuyến yên, u tương bào, u nguyên bào nuôi, u bạch huyết nguyên bào lympho T tiền chất, u bạch huyết nguyên phát ở hệ thần kinh trung ương, u bạch huyết tràn dịch nguyên phát, bệnh ung thư màng bụng nguyên phát, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư cổ họng, u giả nhầy phúc mạc, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư biểu mô thể tủy ở thận, u nguyên bào võng mạc, u các mô cơ vân, sacôm cơ vân, biến nạp Richter, bệnh ung thư trực tràng, sacôm, u bao sợi xơ thần kinh, u tinh hoàn, u tế bào Sertoli, u đệm tuyến sinh dục, bệnh ung thư biểu mô tế bào nhẵn, bệnh ung thư da, các khối u tế bào tròn xanh nhỏ, bệnh ung thư biểu mô tế bào nhỏ, sacôm mô mềm, u sản sinh somatostatin, mụn cóc dạng ung thư ở người quét bỏ hóng, u cột sống, u bạch huyết vùng mép của lách, bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy, sacôm hoạt dịch, bệnh Sezary, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư biểu mô có vảy, bệnh ung thư dạ dày, u bạch huyết tế bào T, bệnh ung thư tinh hoàn, u tế bào áo buồng trứng, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư cổ họng, bệnh ung thư ống niệu rốn, bệnh ung thư niệu-sinh dục, bệnh ung thư biểu mô ở đường tiết niệu, u hắc tố màng bồ đào, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư biểu mô mụn cơm, u thần kinh

đệm chu trình thị giác, bệnh ung thư âm hộ, bệnh ung thư âm đạo, chứng đại globulin huyết thanh Waldenstrom, u Warthin, và u Wilms. Theo một số phương án, bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư tuyến, bệnh bạch cầu/u bạch huyết tế bào T ở người lớn, bệnh ung thư bàng quang, u nguyên bào, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư não, bệnh ung thư biểu mô, sacom dạng tủy, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày-ruột, u nguyên bào đệm đa hình, u thần kinh đệm, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đầu và cổ, u bạch huyết Hodgkin, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thanh quản, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư phổi, u bạch huyết, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, u trung biểu mô, đa u tủy, bệnh bạch cầu sinh tủy xương cấp tính (AML), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), bệnh ung thư mắt, u thần kinh thị giác, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, u tuyến yên, u bạch huyết nguyên phát ở hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư cổ họng, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư trực tràng, sacôm, bệnh ung thư da, u cột sống, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư dạ dày, u bạch huyết tế bào T, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư cổ họng, bệnh ung thư niệu-sinh dục, bệnh ung thư biểu mô ở đường tiết niệu, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư âm đạo, hoặc u Wilms.

Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư máu.

Theo một số phương án, bệnh ung thư là đa u tủy, bệnh bạch cầu sinh tủy xương cấp tính (AML), hoặc u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

Các bệnh có thể được điều trị bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các bệnh ung thư phụ thuộc MYC, trong đó bệnh ung thư liên quan đến ít nhất một trong số sự biểu hiện ARN myc hoặc sự biểu hiện protein MYC. Bệnh nhân có thể được xác định để điều trị này bằng cách xác định sự biểu hiện ARN myc hoặc sự biểu hiện protein MYC ở mô ung thư hoặc tế bào ung thư.

Các bệnh mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các rối loạn tăng sinh không gây bệnh ung thư. Các ví dụ về rối loạn tăng sinh mà có thể điều trị được bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các khối u mô mềm lành tính, các khối u não, các khối u não và cột sống, khối u ở mí mắt và khối u ở ổ mắt, u hạt, u mỡ, u màng não, nhiều khối u nội tiết, polyp mũi, khối u tuyến yên, khối u tuyến yên tiết ra prolactin, giả u, keratoza tăng tiết bã nhờn, polyp dạ dày, bướu nhỏ ở tuyến giáp, khối u nang tân tạo của tụy, u mạch, bướu nhỏ, polyp và u nang ở dây thanh âm, bệnh Castleman, bệnh có lông mạn tính, u xơ da, nang lông, u hạt sinh mụn, và hội chứng polyp ở tuổi vị thành niên.

Các bệnh và tình trạng bệnh lý mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế

còn bao gồm các tình trạng bệnh lý mạn tính tự miễn dịch và các tình trạng bệnh lý viêm. Các ví dụ về các tình trạng bệnh lý tự miễn dịch và các tình trạng bệnh lý viêm mà có thể điều trị được bao gồm đào thải cấp tính, bán cấp tính hoặc mãn tính ở các cơ quan cấy ghép, bệnh gut cấp tính, các đáp ứng viêm cấp tính (như hội chứng trụ hô hấp cấp tính và tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái truyền máu), bệnh Addison, chứng không có gama globulin huyết, bệnh viêm mũi dị ứng, dị ứng, tình trạng hói, bệnh Alzheimer, bệnh viêm ruột thừa, chứng xơ vữa động mạch, bệnh hen, bệnh viêm xương khớp mãn tính, bệnh viêm khớp dạng thấp tuổi trẻ, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm da cơ địa, tình trạng hói tự miễn dịch, trạng thái tiêu huyết và trạng thái giảm tiêu cầu miễn dịch, chứng giảm năng tuyến yên tự miễn dịch, bệnh đa tuyến tự miễn dịch, bệnh Behcet, bệnh da bong rộp, bệnh viêm túi mật, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát mạn tính, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD), bệnh xơ gan, bệnh thoái hóa khớp, chứng trầm cảm, bệnh viêm da, bệnh viêm da-cơ, bệnh eczema, bệnh viêm ruột non, bệnh viêm não, bệnh viêm dạ dày bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, hội chứng Goodpasture, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm quanh răng, bệnh Graves, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm gan, bệnh viêm tuyến yên, bệnh viêm ruột (bệnh Crohn và bệnh viêm ruột kết gây loét), bệnh viêm xương chậu, hội chứng rối loạn tiêu hóa, bệnh Kawasaki, sốc nội độc tố do LPS gây ra, bệnh viêm màng não, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm cơ tim, chứng nhược cơ nặng, bệnh u sùi dạng nấm, bệnh viêm mô cơ, bệnh viêm thận, bệnh viêm tủy xương, bệnh viêm tụy, bệnh Parkinson, bệnh viêm màng ngoài tim, bệnh thiếu máu ác tính, bệnh viêm phổi, bệnh viêm ống dẫn mật xơ cứng mật nguyên phát, bệnh viêm đa động mạch nút, bệnh vảy nến, bệnh viêm võng mạc, bệnh viêm củng mạc nông và sâu, chứng phù cứng bì, bệnh cứng bì, bệnh viêm xoang, bệnh Sjogren, hiện tượng nhiễm trùng, sốc nhiễm trùng, bóng nắng, bệnh ban đỏ toàn thân, đào thải mô cấy ghép, bệnh viêm tuyến giáp, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm niệu đạo, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh viêm mạch, bệnh viêm mạch bao gồm bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh viêm mạch có liên quan đến cơ quan như bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh bạch biến, chứng đại globulin huyết thanh Waldenstrom và bệnh u hạt Wegener.

Các bệnh và tình trạng bệnh lý mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các bệnh và tình trạng bệnh lý bao gồm các đáp ứng viêm do nhiễm vi khuẩn, virus, nấm mốc, các vật ký sinh hoặc các độc tố của chúng, như hiện tượng nhiễm trùng, hội chứng nhiễm trùng, sốc nhiễm trùng, nhiễm độc huyết do nội độc tố xuất hiện trong máu, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS), hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan, hội chứng sốc vì độc, tổn thương phổi cấp tính, ARDS (hội chứng trụ hô hấp ở người lớn), suy thận cấp tính, bệnh viêm gan phát đột ngột, bóng, bệnh viêm tụy cấp tính, hội chứng hậu phẫu, bệnh saccit, các phản ứng Herxheimer,

bệnh viêm não, bệnh viêm cột sống, bệnh viêm màng não, bệnh sốt rét, SIRS kèm theo nhiễm virus như cúm, bệnh viêm cấp tính với những mụn nước tập hợp theo sự chi phối của dây thần kinh da, bệnh mụn rộp do virus herpes và coronavirut.

Các bệnh khác mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các bệnh do nhiễm virus. Các ví dụ về virus mà khi bị nhiễm có thể điều trị được bao gồm virus Epstein-Barr, virus gây bệnh viêm gan B, virus gây bệnh viêm gan C, virus herpes, virus gây suy giảm miễn dịch ở người, virus gây bệnh u nhú ở người, adenovirut, virus truyền bệnh đậu mùa và virus khác của ADN trên cơ sở thể bổ sung. Do đó, các hợp chất có thể được dùng để điều trị bệnh và các tình trạng bệnh lý như nhiễm virus herpes gây bệnh mụn rộp và tái kích hoạt, bệnh herpes môi, nhiễm herpes zona thần kinh và tái kích hoạt, bệnh thủy đậu, bệnh zona, virus gây bệnh u nhú ở người, sự tạo u ở cổ tử cung, nhiễm adenovirut, bao gồm bệnh hô hấp cấp tính, và nhiễm virus truyền bệnh đậu mùa như bệnh đậu mùa ở súc vật và bệnh đậu mùa và virus gây sốt ở lợn châu Phi. Theo một phương án cụ thể, các hợp chất theo sáng chế được biểu thị dùng để điều trị nhiễm virus gây bệnh u nhú ở người ở lớp tế bào biểu bì da hoặc cổ tử cung.

Các bệnh và tình trạng bệnh lý mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các tình trạng bệnh lý liên quan đến tổn thương xảy ra khi khôi phục dòng máu đến mô trong tình trạng thiếu oxy. Các ví dụ về các tình trạng bệnh lý này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tình trạng như chứng nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ ở mạch máu não (đột quỵ), hội chứng mạch vành cấp tính, tổn thương thận do tái cấp máu, cấy ghép cơ quan, ghép tất động mạch vành, các quy trình nối tất tim-phổi và tắc mạch ở phổi, thận, gan, dạ dày-ruột mạch ngoại biên ở chi.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị các rối loạn chuyển hóa lipid thông qua việc điều tiết APO-A1 như tăng cholesterol trong máu, chứng xơ vữa động mạch và bệnh Alzheimer.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị các tình trạng u xơ như chứng xơ hóa phổi tự phát, chứng xơ hóa ở thận, hẹp sau phẫu thuật, sự tạo sẹo lồi, bệnh cứng bì và chứng xơ hóa ở tim.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để điều trị các chỉ định trong nhãn khoa như bệnh khô mắt.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để điều trị bệnh tim như chứng suy tim.

Thuật ngữ "cho tiếp xúc" được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc nhóm các gốc được chỉ định lại với nhau trong hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo*. Ví dụ, "cho" protein BET "tiếp xúc" với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có protein BET dùng hợp chất theo sáng chế, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào

hoặc chế phẩm tinh khiết chứa protein BET.

Thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân" được dùng trong bản mô tả này theo cách thay thế nhau, để chỉ động vật bất kỳ, kể cả các động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột to, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc các động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất mà thể hiện đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng điều trị mà nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ điều trị hoặc thầy thuốc mong muốn ở mô, hệ cơ quan, động vật, cá thể hoặc người.

Thuật ngữ "điều trị bệnh" hoặc "việc điều trị" được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc kìm hãm bệnh; ví dụ, việc ức chế bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là ngăn chặn sự phát triển tiếp của bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học) hoặc làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là đảo ngược quá trình bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học) như làm giảm mức độ nặng của bệnh.

Thuật ngữ "phòng tránh" hoặc "phòng ngừa" được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc phòng bệnh; ví dụ, phòng bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đã từng có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn nhưng chưa mắc hoặc biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh đó.

Điều trị kết hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc điều trị bệnh kết hợp khi hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với các cách điều trị khác như việc dùng một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Các tác nhân bổ sung điều trị bệnh thường là tác nhân mà thường được dùng để điều trị tình trạng bệnh lý cụ thể cần được điều trị. Ví dụ, các tác nhân bổ sung điều trị bệnh có thể bao gồm các tác nhân hóa trị liệu, các tác nhân kháng viêm, các steroid, các chất ức chế miễn dịch, cũng như Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, và chất ức chế JAK kinaza để điều trị các bệnh, các rối loạn bệnh lý hoặc các tình trạng bệnh lý liên quan đến protein BET. Một hoặc nhiều dược chất bổ sung có thể được cho bệnh nhân dùng đồng thời hoặc liên tục.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân dùng để điều trị bệnh mà hướng đích đến chất điều tiết biểu sinh. Các ví dụ về các chất điều hòa biểu sinh bao gồm histon lysin methyltransferaza, histon arginin methyl transferaza, histon demethylaza, histon deacetylaza, histon acetylaza, và ADN methyltransferaza. Ví dụ, các chất ức

chế histon deacetylaza bao gồm vorinostat.

Để điều trị bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu, hoặc các tác nhân chống tăng sinh khác. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với việc điều trị y học như phẫu thuật hoặc phép điều trị bằng tia X, ví dụ, bức xạ gama, phép điều trị bằng chùm tia neutron, phép điều trị bằng chùm điện tử, điều trị bằng proton, liệu pháp tia phóng xạ để gần, và các đồng vị phóng xạ toàn thân. Các ví dụ về thích hợp các tác nhân hóa trị liệu bao gồm tác nhân bất kỳ trong số: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsen trioxit, asparaginaza, azaxitidin, bevacizumab, bexaroten, bleomycin, bortezomib, bortezomib, busulfan dùng qua đường tĩnh mạch, busulfan dùng qua đường miệng, calusteron, capexitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, clorambuxil, cisplatin, cladribin, clofarabin, cyclophosphamid, xytarabin, đacarbazin, dactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, daunorubicin, dexitabin, denileukin, denileukin diftotox, dexrazoxan, doxorubicin, doxorubicin, dromostanolon propionat, ecilizumab, epirubicin, erlotinib, estramustin, etoposid phosphat, etoposid, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridin, fludarabin, floraxil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabin, gemtuzumab, ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosylat, lenalidomit, letrozol, leucovorin, leuprolit axetat, levamisol, lomustin, meclorothamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, metotrexat, methoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed dinatri, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazine, quinacrine, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomit, teniposid, testolacton, thalidomit, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, uraxil mù tạt, valrubicin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat, và zoledronat.

Để điều trị bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với ruxolitinib.

Để điều trị bệnh tự miễn dịch hoặc các tình trạng bệnh lý viêm, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với corticosteroid như triamcinolon, dexamethason, flouxinolon, cortison, prednisolon, hoặc flumetholon.

Để điều trị bệnh tự miễn dịch hoặc các tình trạng bệnh lý viêm, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với tác nhân chặn miễn dịch như flouxinolon axetonit (Retisert®), rimexolon (AL-2178, Vexol, do Alcon cung cấp), hoặc cyclosporin (Restasis®).

Để điều trị bệnh tự miễn dịch hoặc các tình trạng bệnh lý viêm, hợp chất theo sáng chế

có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được chọn từ Dehydrex™ (do Holles Labs cung cấp), Civamit (do Opko cung cấp), natri hyaluronat (Vismed, do Lantibio/TRB Chemedica cung cấp), xyclosporin (ST-603, do Sirion Therapeutics cung cấp), ARG101(T) (testosteron, Do Argentis cung cấp), AGR1012(P) (do Argentis cung cấp), ecabet natri (do Senju-Ista cung cấp), gefarnat (do Santen cung cấp), axit 15-(s)-hydroxyeicosatetraenoic (15(S)-HETE), xevilemin, doxyxycilin (ALTY-0501, Alacritty), minoxycilin, iDestrin™ (NP50301, do Nascent Pharmaceuticals cung cấp), xyclosporin A (Nova22007, do Novagali cung cấp), oxytetraxycilin (Duramycin, MOL1901, do Lantibio cung cấp), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-[6-[(3-iodophenyl)methylamino]purin-9-yl]-N-metyl-oxolan-2-carbamyl, do Can-Fite Biopharma cung cấp), voclosporin (LX212 hoặc LX214, do Lux Biosciences cung cấp), ARG103 (do Argentis cung cấp), RX-10045 (chất tương tự resolvin tổng hợp, do Resolvix cung cấp), DYN15 (do Dyanmis Therapeutics cung cấp), rivoglitazon (DE011, do Daiichi Sanko cung cấp), TB4 (do RegeneRx cung cấp), OPH-01 (do Ophthalmis Monaco cung cấp), PCS101 (do Pericor Science cung cấp), REV1-31 (do Evolutech cung cấp), Lacritin (do Senju cung cấp), rebamipit (do Otsuka-Novartis cung cấp), OT-551 (do Othera cung cấp), PAI-2 (do University of Pennsylvania và Temple University cung cấp), pilocarpin, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, do Novartis cung cấp), loteprednol etabonat, rituximab, điquafosol tetra natri (INS365, do Inspire cung cấp), KLS-0611 (do Kissei Pharmaceuticals cung cấp), dehydroepiandrosteron, anakinra, efalizumab, mycophenolat natri, etanercept (Embrel®), hydroxycloquin, NGX267 (do TorreyPines Therapeutics cung cấp), hoặc thalidomit.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ kháng sinh, kháng virus, diệt nấm, gây mê, các tác nhân kháng viêm bao gồm các tác nhân kháng viêm, và chống dị ứng steroid và không steroid. Các ví dụ về được phẩm thích hợp bao gồm các aminoglycosit như amikacin, gentamycin, tobramycin, streptomycin, netilmycin, và kanamycin; floquinolon như xiprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, và enoxacin; naphtyridin; các sulfonamid; polymyxin; chloramphenicol; neomycin; paramomycin; colistimethat; baxitracin; vancomycin; các tetracyclin; rifampin và các chất dẫn xuất của chúng ("rifampin"); xycloserin; các beta-lactam; các cephalosporin; các amphotericin; fluconazol; fluxytosin; natamycin; miconazol; ketoconazol; các corticosteroid; diclofenac; flurbiprofen; ketorolac; suprofen; cromolyn; lodoxamid; levocabastin; naphazolin; antazolin; pheniramin; hoặc kháng sinh azalit.

Các ví dụ khác về các tác nhân, mà một hoặc nhiều trong số chúng còn có thể kết hợp với hợp chất được cung cấp bao gồm: tác nhân để điều trị bệnh Alzheimer như donepezil và rivastigmin; tác nhân để điều trị bệnh Parkinson như L-DOPA/carbidopa, entacapon, ropinirol, pramipexol,

bromocriptin, pergolit, trihexyphenidyl, và amantadin; tác nhân để điều trị bệnh xơ cứng rải rác (MS) như beta interferon (ví dụ, Avonex® và Rebif®), glatiramer axetat, và mitoxantron; tác nhân để điều trị bệnh hen như albuterol và montelukast; tác nhân để điều trị bệnh tâm thần phân liệt như zyprexa, risperdal, seroquel, và haloperidol; tác nhân kháng viêm như corticosteroid, như dexamethason hoặc prednison, tác nhân phong bế TNF, IL-1 RA, azathioprin, xyclophosphamid, và sulfasalazin; tác nhân điều biến miễn dịch, bao gồm các chất ức chế miễn dịch, như xyclosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolat mofetil, interferon, corticosteroid, xyclophosphamid, azathioprin, và sulfasalazin; tác nhân hướng thần kinh như chất ức chế axetylcholinesteraza, chất ức chế MAO, interferon, tác nhân chống co giật, tác nhân phong bế kênh ion, riluzol, hoặc tác nhân điều trị bệnh Parkinson; tác nhân dùng để điều trị bệnh tim mạch như chất chặn beta, chất ức chế ACE, chất lợi tiểu, nitrat, chất chặn kênh canxi, hoặc statin; tác nhân dùng để điều trị bệnh gan như corticosteroid, cholestyramin, interferon, và tác nhân chống virus; tác nhân dùng để điều trị các rối loạn máu như corticosteroid, tác nhân điều trị bệnh bạch cầu, hoặc yếu tố sinh trưởng; hoặc tác nhân dùng để điều trị bệnh các rối loạn suy giảm miễn dịch như gama globulin.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế JAK kinaza (ví dụ, ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, CYT387, GLPG0634, lestauritinib, pacritinib, TG101348, hoặc chất ức chế chọn lọc đối với JAK1), chất ức chế Pim kinaza (bao gồm các chất ức chế của một hoặc nhiều trong số PIM1, PIM2, và PIM3), chất ức chế PI3 kinaza bao gồm các chất ức chế chọn lọc đối với PI3K-delta và các chất ức chế PI3K phổ rộng, chất ức chế MEK, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, chất ức chế b-RAF, chất ức chế mTOR, chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib), chất ức chế HDAC (ví dụ, panobinostat, vorinostat), chất ức chế ADN metyl transferaza, dexamethason, melphalan, hoặc chất điều biến miễn dịch (ví dụ, lenolidomit, pomalidomit).

Chế phẩm, các dạng liều và cách dùng

Khi được dùng làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng các dược phẩm. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược, và có thể được dùng qua nhiều đường khác nhau, tùy theo mong muốn điều trị cục bộ hay điều trị toàn thân và tùy theo vùng cần được điều trị. Có thể dùng khu trú (bao gồm qua da, biểu bì, mắt và vào màng nhầy bao gồm trong mũi, âm đạo và phân phối qua đường trực tràng), phổi (ví dụ, bằng cách xông hoặc bơm bột hoặc sol khí vào, kể cả bằng máy khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi), qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, tiêm trong khoang màng bụng bắp hoặc tiêm hoặc truyền; hoặc dùng trong sọ, ví dụ, dùng nội tủy mạc hoặc dùng trong não thất. Cách dùng ngoài

đường tiêu hóa có thể ở dạng một liều cao đơn nhất, hoặc có thể, ví dụ, bằng bơm truyền liên tục. Các dược phẩm và các chế phẩm để dùng khu trú có thể bao gồm miếng dán da, dầu bôi, nước xức, kem bôi, gel, thuốc nhỏ giọt, viên đặt hậu môn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Chất mang thông thường dùng cho dược phẩm, dạng nước, nền bột hoặc nền dầu, chất làm đặc và chất tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm mà chứa hoạt chất là hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng (các tá dược). Theo một số phương án, dược phẩm này là thích hợp để dùng khu trú. Trong quá trình bào chế các dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất thường được trộn với tá dược, pha loãng bằng tá dược hoặc được bao trong chất mang đó ở dạng, ví dụ, viên nang, gói nhỏ, gói giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược được dùng làm chất pha loãng, nó có thể là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, mà hoạt động như chất dẫn, chất mang hoặc môi trường cho hoạt chất. Do đó, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên ngậm, gói nhỏ, viên con nhộng, cồn ngọt, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, siro, sol khí (ở dạng rắn hoặc trong môi trường lỏng), dầu bôi chứa, ví dụ, đến 10% trọng lượng hoạt chất, viên nang gelatin mềm và cứng, viên đặt hậu môn, dung dịch vô trùng để tiêm truyền, và bột được đóng gói vô trùng.

Trong quá trình bào chế dược phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để tạo ra cỡ hạt phù hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hoạt chất hầu như không hòa tan, thì nó có thể được nghiền đến cỡ hạt bé hơn 200 mesh. Nếu hoạt chất hầu như hòa tan trong nước, cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra phân bố hầu như đồng nhất trong chế phẩm, ví dụ, khoảng 40 mesh.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được nghiền bằng cách áp dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt để đạt được cỡ hạt thích hợp để bào chế viên nén và các dạng chế phẩm khác. Các chế phẩm đã được nghiền mịn (hạt có kích thước nano) chứa các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, xem công bố đơn quốc tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, đextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acaxia, canxi phosphat, alginat, tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, siro, và metyl xenluloza. Các chế phẩm có thể còn bao gồm: các tác nhân làm trơn như talc, magie stearat, và dầu khoáng; các tác nhân thẩm ướt; tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù; các chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; các chất tạo ngọt; và các tác nhân tạo vị. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế sao cho tạo ra giải phóng hoạt chất nhanh, từ từ hoặc chậm sau khi cho bệnh nhân dùng bằng cách áp dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dược phẩm có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 1.000mg (1g), thường nằm trong khoảng từ 100mg đến 500mg. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" được dùng để chỉ đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn nhất cho đối tượng là người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng định trước hoạt chất đã được tính để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp.

Hoạt chất có thể có tác dụng trong khoảng liều lượng rộng và thường được dùng với lượng có tác dụng điều trị bệnh. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng lượng hợp chất này được dùng trên thực tế thường sẽ do thầy thuốc quyết định, theo tình huống cụ thể, bao gồm tình trạng cần được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất cụ thể được dùng, tuổi, thể trọng, và đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nặng của các triệu chứng của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Để bào chế dược phẩm rắn như viên nén, hoạt chất chính được trộn với tá dược để tạo ra dược phẩm rắn sơ chế chứa hỗn hợp đồng nhất gồm hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến các dược phẩm sơ chế này ở dạng đồng nhất, thì hoạt chất thường được phân tán đều trong toàn bộ dược phẩm này sao cho dược phẩm này có thể dễ dàng được phân chia tiếp thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu bằng nhau như các viên nén, các viên tròn và các viên nang. Sau đó, chế phẩm sơ chế rắn này được phân chia tiếp thành dạng các liều đơn vị thuộc các loại nêu trên chứa hoạt chất theo sáng chế với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1000mg.

Các viên nén hoặc các viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc được trộn theo cách khác để tạo ra dạng liều có ưu điểm về hoạt động kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần sau ở dạng lớp bao lên thành phần trước. Hai thành phần này có thể được tách bằng lớp bao tan trong ruột mà nó có tác dụng chống lại quá trình phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua dạ dày ở trạng thái nguyên vẹn đến tá tràng hoặc được tri hoãn phân giải. Nhiều loại nguyên liệu có thể được sử dụng cho các lớp bọc hoặc bao tan trong ruột như vậy, các nguyên liệu này bao gồm nhiều axit polyme và các hỗn hợp gồm các axit polyme với các nguyên liệu này như senlac, rượu xetylic, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng mà trong đó các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp vào để dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm dung dịch nước, siro được tạo vị một cách thích hợp, huyền phù trong nước hoặc trong dầu, và nhũ tương đã được tạo vị với các loại dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt và các chất dẫn được dùng tương tự.

Các dược phẩm để xông hoặc bơm bao gồm các loại dung dịch và các loại huyền phù trong các dung môi nước hoặc hữu cơ được dùng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Các dược phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược được dùng thích hợp như trên. Theo một số phương án, các dược

phẩm được dùng qua đường miệng hoặc đường hô hấp trên là mũi nhằm tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các dược phẩm có thể được tạo khí dung bằng cách sử dụng các khí trơ. Dung dịch này được tạo khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị tạo khí dung hoặc thiết bị tạo khí dung có thể được gắn vào nút gạc trên mặt nạ, hoặc máy thở áp suất dương không liên tục. Các dược phẩm dạng dung dịch, huyền phù, hoặc bột có thể được dùng qua đường miệng hoặc qua đường mũi từ các dụng cụ mà chúng phân phối được phẩm này theo cách thích hợp.

Các dược phẩm dùng khu trú có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, dầu bôi có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, ví dụ, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vaselin trắng, và các chất tương tự. Thành phần chất mang của các loại kem bôi có thể là trên cơ sở nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ, glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyllic. Gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropylic và nước, kết hợp một cách thích hợp với các thành phần khác, ví dụ, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza, và các chất tương tự. Theo một số phương án, các dược phẩm dùng khu trú chứa hợp chất theo sáng chế với lượng ít nhất khoảng 0,1, ít nhất khoảng 0,25, ít nhất khoảng 0,5, ít nhất khoảng 1, ít nhất khoảng 2, hoặc ít nhất khoảng 5% trọng lượng. Các dược phẩm dùng khu trú có thể được bao gói một cách thích hợp trong các ống nghiệm, ví dụ, loại 100g mà tùy ý kết hợp với hướng dẫn điều trị chỉ định đã chọn, ví dụ, bệnh vẩy nến hoặc tình trạng bệnh lý khác ở da.

Lượng hợp chất hoặc dược phẩm được dùng cho bệnh nhân thay đổi tùy theo dược chất được dùng, mục đích của việc dùng thuốc, như phòng bệnh hoặc điều trị, trạng thái của bệnh nhân, cách dùng thuốc, và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị, các dược phẩm có thể được cho bệnh nhân đã mắc bệnh dùng với lượng đủ để chữa hoặc ít nhất kìm hãm một phần triệu chứng bệnh lý này và các biến chứng của nó. Lượng hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh lý đang được điều trị cũng như theo quyết định của thầy thuốc điều trị tùy theo các yếu tố như mức độ nặng của bệnh, tuổi, thể trọng và tình trạng chung của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Các dược phẩm được dùng cho bệnh nhân có thể ở dạng các dược phẩm nêu trên. Các dược phẩm này có thể được tiệt trùng theo các kỹ thuật tiệt trùng nói chung, hoặc có thể được lọc tiệt trùng. Dung dịch nước có thể được bao gói để sử dụng nguyên dạng, hoặc được làm đông khô nhanh, được làm đông khô nhanh điều chế được kết hợp với chất mang vô trùng trong nước trước khi dùng. Độ pH của các chế phẩm chứa hợp chất này thường nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn là từ 5 đến 9 và tốt nhất là từ 7 đến 8. Cần phải hiểu rằng việc sử dụng chất nhất định trong số các tá dược, các chất mang, hoặc các chất làm ổn định nêu trên sẽ tạo ra các muối dược dụng.

Liều điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể của điều trị, cách dùng hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và quyết định

của thầy thuốc kê đơn. Tỷ phần hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi tùy theo nhiều yếu tố bao gồm liều lượng, các tính chất hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào dung dịch nước đệm sinh lý chứa hợp chất này với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng thông thường là từ 1µg/kg đến 1g/kg thể trọng hằng ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 100mg/kg thể trọng hằng ngày. Liều lượng có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ diễn tiến của bệnh hoặc rối loạn bệnh lý, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần của tá dược, và đường dùng hợp chất đó. Lượng hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong liều lượng-đáp ứng thu được từ *in vitro* hoặc thử nghiệm trên hệ mẫu động vật.

Các dược phẩm theo sáng chế còn có thể chứa một hoặc nhiều dược chất bổ sung như tác nhân hóa trị liệu, steroid, chất chống viêm, hoặc chất ức chế miễn dịch, các ví dụ về chúng đã được nêu ở trên.

Các hợp chất đã được đánh dấu và các phương pháp thử nghiệm

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất theo sáng chế đã được đánh dấu (đã được đánh dấu bằng phóng xạ, đánh dấu bằng huỳnh quang, v.v.) mà sẽ hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật hiện hình ảnh mà còn trong cả các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* để định vị và định lượng các protein BET trong các mẫu mô, kể cả người, và để xác định các phối tử protein BET bằng cách ức chế liên kết của hợp chất đã được đánh dấu. Do đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm protein BET mà chứa các hợp chất đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ như vậy.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất theo sáng chế đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ. Hợp chất "đã được đánh dấu về mặt đồng vị" hoặc "đã được đánh dấu bằng phóng xạ" là hợp chất theo sáng chế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay hoặc được thế bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối lượng khác nguyên tử lượng hoặc số khối lượng thường thấy trong tự nhiên (tức là có trong tự nhiên). Các đồng vị phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^3H (còn được viết là T cho triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I và ^{131}I . Đồng vị phóng xạ mà được kết hợp vào các hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ này sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ đó. Ví dụ, đối với các thử nghiệm đánh dấu và các thử nghiệm cạnh tranh protein BET *in vitro*, các hợp chất mà kết hợp ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , hoặc ^{35}S sẽ thường là hữu ích nhất. Đối với các ứng dụng hiện hình ảnh phóng xạ ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br hoặc ^{77}Br sẽ thường là hữu ích nhất.

Cần phải hiểu rằng thuật ngữ "được đánh dấu bằng phóng xạ" hoặc "hợp chất được đánh dấu" là hợp chất mà đã kết hợp ít nhất một đồng vị phóng xạ. Theo một số phương án đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br . Theo một số phương án, hợp chất này kết hợp 1, 2, hoặc 3 nguyên tử đơteri.

Sáng chế còn có thể đề xuất các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết các phương pháp áp dụng được đối với các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được dùng trong thử nghiệm sàng lọc để xác định/đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc xác định (tức là hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng của nó liên kết với protein BET bằng cách theo dõi sự biến thiên nồng độ của nó khi cho tiếp xúc với protein BET, bằng cách theo dõi vết đánh dấu. Ví dụ, hợp chất thử nghiệm (đã được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng của nó trong việc làm giảm mức độ liên kết của hợp chất khác mà đã biết là liên kết với protein BET (tức là chất chuẩn). Theo đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với chất chuẩn để liên kết với protein BET tương quan trực tiếp với ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, chất chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Theo đó, nồng độ của chất chuẩn đã được đánh dấu được theo dõi để đánh giá mức độ cạnh tranh giữa chất chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách đó.

Sáng chế sẽ được bộc lộ một cách chi tiết dựa vào các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau được bộc lộ chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ nào. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết nhiều loại thông số không quan trọng mà có thể được thay đổi hoặc được cải biến để tạo ra các kết quả ngang bằng. Các hợp chất theo các ví dụ đã được thấy là các chất ức chế của một hoặc nhiều protein BET nêu trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các quy trình thử nghiệm đối với các hợp chất theo sáng chế được nêu dưới đây. Các bước tinh chế LC-MS điều chế đối với một vài hợp chất trong số các hợp chất được bào chế được thực hiện trên các hệ tách phân đoạn theo khối lượng Waters. Thiết lập, quy trình và phần mềm kiểm soát thiết bị cơ bản để vận hành các hệ thống này đã được bộc lộ một cách chi tiết trong tài liệu chuyên ngành. Xem ví dụ "*Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-*

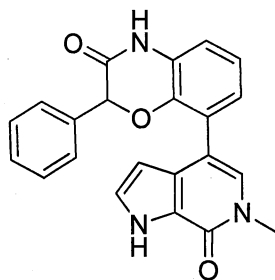
MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); và "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Các hợp chất được tách thường được phân tích đo phổ khối sắc ký lỏng (LCMS) để phân tích độ tinh khiết trong các điều kiện sau: Dụng cụ; thể hệ Agilent 1100, LC/MSD, Cột: Waters SunFire™ C₁₈ 5μm, 2,1 x 50mm, các dung dịch đệm: pha động A: 0,025% TFA trong nước và pha động B: axetonitril; gradien 2% đến 80% B trong thời gian 3 phút với lưu tốc 2,0ml/phút.

Một vài hợp chất trong số các hợp chất được bào chế còn được tách theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao pha đảo (RP-HPLC) bằng bộ dò MS hoặc sắc ký cực nhanh (silica gel) như được thể hiện trong các ví dụ. Các điều kiện cột của phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao pha đảo (RP-HPLC) điển hình là như sau:

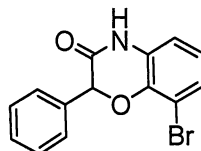
tinh chế trong điều kiện độ pH = 2: Waters SunFire™ C₁₈ 5μm, cột 19 x 100mm, rửa giải bằng pha động A: 0,1% TFA (axit trifloaxetic) trong nước và pha động B: axetonitril; lưu tốc là 30ml/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách áp dụng quy trình tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu với hợp chất như đã được bộc lộ trong các tài liệu [xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]. Nói chung, lưu tốc được dùng với cột 30 x 100mm là 60ml/phút.

tinh chế trong điều kiện độ pH = 10: Waters XBridge C₁₈ 5μm, cột 19 x 100mm, rửa giải bằng pha động A: dung dịch NH₄OH 0,15% trong nước và pha động B: axetonitril; lưu tốc là 30ml/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách áp dụng quy trình tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu với hợp chất như đã được bộc lộ trong các tài liệu [xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]. Nói chung, lưu tốc được áp dụng với cột 30 x 100mm là 60ml/phút.

Ví dụ 1. 8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

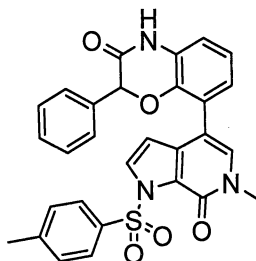


Bước 1. 8-bromo-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



2-amino-6-bromophenol (0,10g, 0,53mmol) (do Frinton cung cấp, mã sản phẩm #FR-2404) và metyl este của axit α -bromo-benzenaxetic (0,084ml, 0,53mmol) (do Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #365270) được kết hợp với *N*-metylpyrrolidinon (2,0ml) và 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,080ml, 0,53mmol) trong ống nghiệm đã được bịt kín. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ đến 140°C bằng vi sóng trong thời gian 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, hòa tan trong etyl axetat, và rửa bằng dung dịch HCl 1N, nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra dầu màu tối. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 8-bromo-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on ở dạng bán rắn (0,1g, 60%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{11}BrNO_2$ (M+H)⁺: m/z = 304,0, 306,0; theo thử nghiệm: 303,8, 305,8.

Bước 2. 8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



8-bromo-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (0,02g, 0,06mmol) được kết hợp với 6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1,6-đihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on (0,028g, 0,066mmol) (xem WO2013097601, trang 92) trong hỗn hợp gồm 1,4-đioxan (1,5ml) và kali cacbonat (0,018g, 0,13mmol) trong nước (0,50ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại bỏ khí bằng nitơ và chất xúc tác là phức [1,1'-bis (diphenylphosphin-o)feroxen]điclopaladi(II) với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (0,005g, 0,006mmol) được bổ sung vào.

Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ trong ống nghiệm đã bịt kín đến 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfate, và cô để tạo ra 8-{6-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (0,025g, 83%) ở dạng dầu màu tối. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{29}H_{24}N_3O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 526,1$; theo thử nghiệm: 526,1.

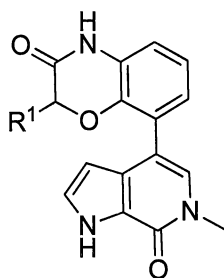
Bước 3. 8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

8-{6-Methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on được hòa tan trong hỗn hợp gồm etanol (3,0ml) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (1,0ml) và làm tăng nhiệt độ đến 80°C trong bể dầu trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa bằng axit trifloaxetic (TFA). Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA, để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (25mg). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{18}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 372,1$; theo thử nghiệm: 372,1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,98 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 7,28 (ddd, $J = 8,5, 6,4, 3,9$ Hz, 5H), 7,17 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,05 – 6,89 (m, 3H), 6,02 – 5,95 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,47 (s, 3H).

Các ví dụ 2 đến 4

Các hợp chất theo Ví dụ 2 đến 4 và các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

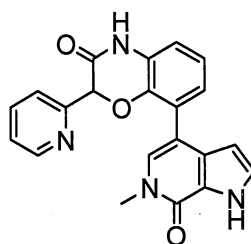
Bảng 1



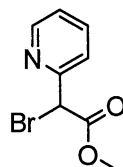
Ví dụ số	Tên	R ¹	Quy trình tổng hợp
2	2-isopropyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	<i>i</i> -Prop	Ví dụ 1

Ví dụ số	Tên	R ¹	Quy trình tổng hợp
3	2-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	Me	Ví dụ 1
4	2-etyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	Et	Ví dụ 1

Ví dụ 5. 8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on 2,2,2-trifloaxetat

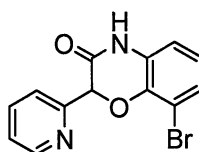


Bước 1. Metyl bromo(pyridin-2-yl)axetat



Benzoyl peroxit (80mg, 0,3mmol) được bổ sung một lần vào dung dịch chứa metyl 2-pyridylaxetat (500mg, 3mmol) (do Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #M78305) và *N*-bromo-suxinimit (600mg, 3mmol) trong cacbon tetraclorea (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 100°C trong thời gian 1 giờ, làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, và lọc để loại bỏ các chất rắn. Dung môi được làm bay hơi để tạo ra metyl bromo(pyridin-2-yl)axetat ở dạng bán rắn màu vàng sẫm. Tính theo phương pháp LCMS cho C₈H₉BrNO₂ (M+H)⁺: m/z = 229,9, 231,9; theo thử nghiệm = 229,9, 231,8.

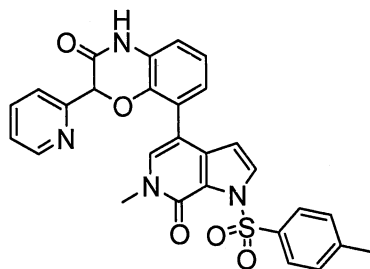
Bước 2. 8-bromo-2-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Hỗn hợp gồm 2-amino-6-bromophenol (100mg, 0,5mmol), metyl bromo(pyridin-2-yl)axetat (100mg, 0,5mmol) và 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (80μl, 0,5mmol) trong *N*-

methylpyrolidinon (3ml) được làm tăng nhiệt độ bằng vi sóng ở 140°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội, pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra 8-bromo-2-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (0,15g, 90%) ở dạng sản phẩm thô. Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 304,9$ 306,9; theo thử nghiệm = 305,0, 307,0.

Bước 3. 8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on 2,2,2-trifloaxetat



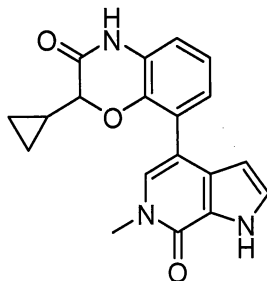
8-bromo-2-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (15mg, 0,049mmol) và 6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on (25mg, 0,059mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm 1,4-dioxan (2ml) và kali cacbonat (10mg, 0,07mmol) trong nước (0,8ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại bỏ khí bằng nitơ và chất xúc tác là phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II) với điclotetan (theo tỷ lệ 1:1) (5mg, 0,006mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong thời gian 4 giờ, được để nguội, và phân chia vào nước và EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô. Sản phẩm được tinh chế trên sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra 8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on 2,2,2-trifloaxetat ở dạng rắn màu trắng (0,015g, 58%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 527,1$; theo thử nghiệm là 527,1.

Bước 4. 8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on 2,2,2 trifloaxetat

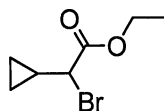
8-{6-Metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on 2,2,2 trifloaxetat 0,015g, 0,028mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm etanol (2ml,) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (1ml) và khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế mà không cần xử lý tiếp bằng

cách sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đậm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (0,004g, 30%).
 Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 373,1$; theo thử nghiệm = 373,0.

Ví dụ 6. 2-xyclopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihiđro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Bước 1. etyl bromo(xyclopropyl)axetat



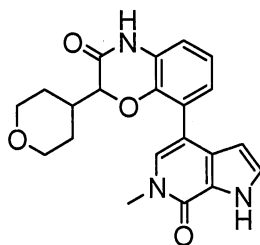
Thionyl clorua (0,46ml, 6,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit xyclopropylaxetic (0,5g, 5mmol) (do Oakwood cung cấp, mã số sản phẩm #003710) trong 1,2-đicloetan (5,2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 2 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tại thời điểm đó *N*-bromosucxinimit (1,12g, 6,27mmol) và hydro bromua (2μl, 0,04mmol) (dung dịch nước 48%) được bổ sung lần lượt vào. Hỗn hợp thu được được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 2 ngày. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, ethanol (4ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được hòa tan trong cacbon tetraclorea và được cho qua cột silicagel ngấn và cô để tạo ra etyl bromo(xyclopropyl)axetat (0,70g, 70%) ở dạng dầu.

Bước 2. 2-xyclopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihiđro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

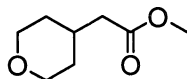
Bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự Ví dụ 5, nhưng sử dụng etyl bromo(xyclopropyl)axetat, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đậm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra 2-xyclopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihiđro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,007g, 40%). Tính theo phương

pháp LCMS cho $C_{19}H_{18}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 336,1; theo thử nghiệm = 336,1. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11,68 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 6,55 (q, J = 4,7, 4,1 Hz, 1H), 5,83 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 0,82 (ddt, J = 13,0, 8,2, 4,3 Hz, 1H), 0,21 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 0,14 – -0,05 (m, 3H).

Ví dụ 7. 8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

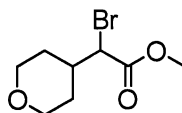


Bước 1. Metyl tetrahydro-2H-pyran-4-ylaxetat



Hỗn hợp gồm axit tetrahydro-2H-pyran-4-ylaxetic (500mg, 3mmol) (do Combi Blocks cung cấp, mã sản phẩm #AM-1005) và axit sulfuric (20 μ l, 0,4mmol) trong metanol (10 μ l) được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và cô để loại bỏ metanol. Cặn thu được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, sấy khô, và cô để tạo ra metyl tetrahydro-2H-pyran-4-ylaxetat (510mg, 100%) dưới dạng sản phẩm thô.

Bước 2. Metyl bromo(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetat



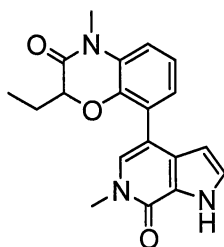
n-butyllithi trong hexan 1,6M (2ml, 3mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa *N,N*-điisopropyletylamin (0,6ml, 3mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) ở $-78^\circ C$. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút và sau đó được bổ sung vào dung dịch lạnh chứa metyl tetrahydro-2H-pyran-4-ylaxetat (500mg, 3mmol) trong tetrahydrofuran (5ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ, tiếp theo bổ sung clotrimetylsilan (0,4ml, 3mmol). Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, làm lạnh đến $-78^\circ C$, và *N*-bromosuccinimide (0,6g, 3mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ nữa. Huyền phù này được lọc qua tấm silicagel, và các chất rắn được rửa bằng etyl ete. Dung dịch hữu cơ được cô để tạo ra metyl

bromo(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetat thô ở dạng dầu (0,30g, 40%).

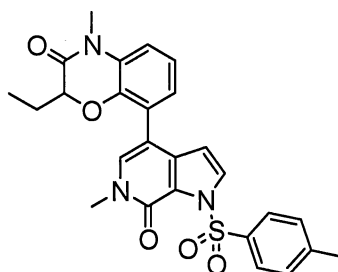
Bước 3. 8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự Ví dụ 5, nhưng sử dụng metyl bromo-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetat, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,008g, 40%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 380,1$; theo thử nghiệm = 380,2. 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 7,03 – 6,97 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 6,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,21 – 6,11 (m, 1H), 4,45 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,73 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,46 – 1,26 (m, 4H).

Ví dụ 8. 2-etyl-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Bước 1. 2-etyl-4-metyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



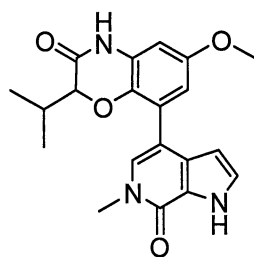
2-etyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (20mg, 0,04mmol) theo Ví dụ 4 được hòa tan trong N,N-đimetylformamit (1ml), natri hydrua trong dầu khoáng (2mg, 0,08mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút. Metyl iodua (4 μ l, 0,06mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian thêm 30 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra 2-etyl-4-metyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on thô ở dạng thủy tinh

(20mg, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{26}H_{26}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: $m/z = 492,1$; theo thử nghiệm = 491,9.

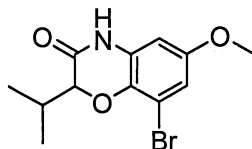
Bước 2. 2-etyl-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

2-etyl-4-metyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (20mg, 0,04mmol) thô được hòa tan trong hỗn hợp gồm etanol (2ml) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (1ml), và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế mà không xử lý theo LC-MS điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra 2-etyl-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on ở dạng rắn màu trắng (6mg, 40%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{19}H_{20}N_3O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 338,1$; theo thử nghiệm = 338,1. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,19 – 7,03 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 4,54 (dd, $J = 8,0, 4,2$ Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,81 (dd, $J = 11,5, 7,2$ Hz, 1H), 1,65 (dt, $J = 14,4, 7,6$ Hz, 1H), 0,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ví dụ 9. 2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



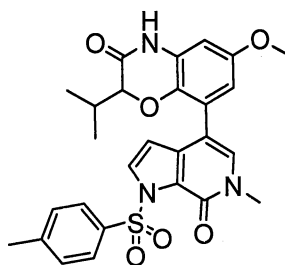
Bước 1. 8-bromo-2-isopropyl-6-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



2-amino-6-bromo-4-metoxiphenol (0,1g, 0,4mmol) (do Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #653705) và etyl 2-bromo-3-metylbutanoat (0,11ml, 0,69mmol) (do Alpha cung cấp, mã sản phẩm #B22525) được kết hợp trong *N*-metylpyrrolidinon (1,0ml) với 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,14ml, 0,92mmol) trong ống nghiệm đã được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 140°C bằng vi sóng trong thời gian 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và phân bố giữa etyl axetat và dung dịch HCl 1N. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối,

làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra dầu màu tối. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 8-bromo-2-isopropyl-6-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on ở dạng bán rắn (0,03g, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{12}H_{15}BrNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 300,1, 302,1; theo thử nghiệm = 300,0, 302,0.

Bước 2. 2-isopropyl-6-metoxi-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



8-bromo-2-isopropyl-6-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (0,03g, 0,1mmol) được kết hợp với 6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on (0,043g, 0,10mmol) trong 1,4-dioxan (2,5ml) và kali cacbonat (0,031g, 0,22mmol) trong nước (0,84ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại bỏ khí bằng nitor và chất xúc tác là phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (theo tỷ lệ 1:1) (0,009g, 0,01mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ trong ống nghiệm đã bịt kín đến 100°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra 2-isopropyl-6-metoxi-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on ở dạng dầu màu tối (0,03g, 60%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{27}H_{28}N_3O_6S$ (M+H)⁺: m/z = 522,1; theo thử nghiệm = 522,1.

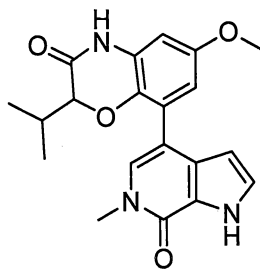
Bước 3. 2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

2-isopropyl-6-metoxi-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (0,03g, 0,06mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm etanol (5,1ml) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (1,7ml) và làm tăng nhiệt độ đến 80°C trong bể dầu trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa bằng TFA. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (0,02g, 50%). Tính

theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 368,1$; theo thử nghiệm = 368,1. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,28 – 2,09 (m, 1H), 0,80 (dd, $J = 11,7, 6,8$ Hz, 6H).

Ví dụ 9A. 2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (Chất đồng phân đối ảnh 1)

Ví dụ 9B. 2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (Chất đồng phân đối ảnh 2)

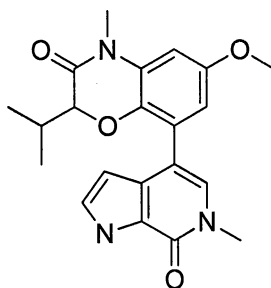


Các chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 9 được tách theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng điều chế bằng cách áp dụng các điều kiện tách không đối xứng sau: Cột: ChiralPak IA C-2 5 μ m, 21, 2x250mm; Pha động: 30% EtOH/Hexan; điều kiện gradien: đẳng dung môi ở 14ml/phút; nạp: 1,0mg ở 900 μ l; thời gian chạy: 17 phút; thời điểm pic: 11,0 và 14,4 phút.

Ví dụ 9A, Pic 1 ở dạng cặn rắn (11,0 phút). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 368,1$; theo thử nghiệm = 368,1. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,28 – 2,09 (m, 1H), 0,80 (dd, $J = 11,7, 6,8$ Hz, 6H).

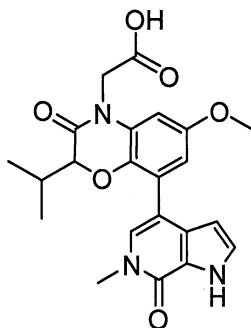
Ví dụ 9B, Pic 2 ở dạng cặn rắn (14,4). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 368,1$; theo thử nghiệm = 368,1. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,28 – 2,09 (m, 1H), 0,80 (dd, $J = 11,7, 6,8$ Hz, 6H).

Ví dụ 10. 2-isopropyl-6-metoxi-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

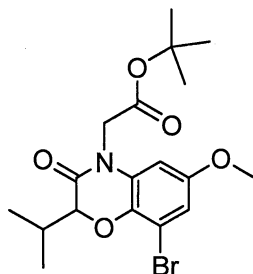


Hợp chất theo Ví dụ 10 được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự mà được sử dụng cho quy trình tổng hợp của hợp chất theo Ví dụ 8. LCMS theo thử nghiệm $(M+H)^+$: 382,1. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,02 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,19 (bs, 1H), 4,32 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 0,77 (dd, $J = 15,1, 6,8$ Hz, 6H).

Ví dụ 11. Axit axetic [2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-2,3-đihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl]



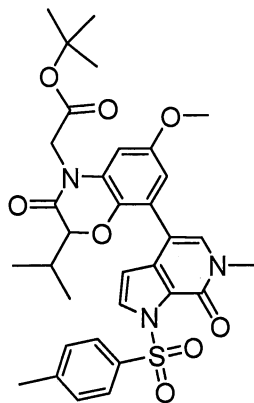
Bước 1. tert-butyl (8-bromo-2-isopropyl-6-metoxi-3-oxo-2,3-đihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)axetat



8-bromo-2-isopropyl-6-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (0,15g, 0,50mmol) theo Ví dụ 10 được hòa tan trong N,N-đimetylformamit (2,0ml, 26mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ. Natri hydrua trong dầu khoáng (0,024g, 0,60mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 15 phút. Sau đó, axit axetic, este bromo-, 1,1-đimetyletyl (0,11ml, 0,75mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra sản phẩm.

phẩm thô ở dạng bán rắn. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra *tert*-butyl (8-bromo-2-isopropyl-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)axetat ở dạng thủy tinh (0,15g, 95%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{18}H_{25}BrNO_5$ (M+H)⁺: m/z = 414,1, 416,1; theo thử nghiệm = 358,1, 360,1 (M+H-*t*Butyl).

Bước 2. *tert*-butyl (2-isopropyl-6-metoxi-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)axetat



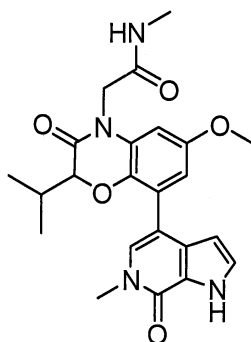
tert-butyl (8-bromo-2-isopropyl-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)axetat (0,030g, 0,072mmol) được kết hợp với 6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on (0,031g, 0,072mmol) trong 1,4-dioxan (1,8ml) và kali cacbonat (0,022g, 0,16mmol) trong nước (0,61ml). Hỗn hợp này được loại bỏ khí bằng nitơ và chất xúc tác là phức [1,1'-bis(di phenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (theo tỷ lệ 1:1) (0,006g, 0,008mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ trong ống nghiệm đã bịt kín đến 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra *tert*-butyl (2-isopropyl-6-metoxi-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)axetat ở dạng dầu màu tối (0,04g, 85%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{33}H_{38}N_3O_8S$ (M+H)⁺: m/z = 636,2; theo thử nghiệm = 636,2.

Bước 3. Axit [2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl]axetic

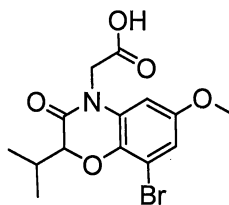
tert-butyl (2-isopropyl-6-metoxi-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)axetat

(0,04g, 0,06mmol) được hòa tan trong ethanol (3,7ml) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (1,2ml). Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 80°C trong bể dầu trong thời gian 1 giờ, được để giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, và axit hóa bằng TFA. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA, để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (0,02g, 65%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{24}N_3O_6$ (M+H)⁺: m/z = 426,1; theo thử nghiệm = 426,2. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s, 1H), 12,03 (s, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,20 (bs, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,13 (dd, *J* = 12,3, 6,5 Hz, 1H), 0,81 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,74 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ví dụ 12. 2-[2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-*c*]pyridin-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl]-N-metylxetamit



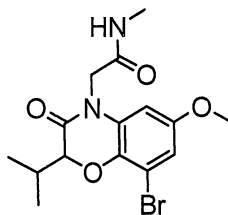
Bước 1. Axit 2-(8-bromo-2-isopropyl-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-axetic



tert-butyl 2-(8-bromo-2-isopropyl-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)axetat (0,190g, 0,459mmol) của Ví dụ 11 được hòa tan trong metylen clorua (3,0ml) và axit trifloaxetic (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra axit 2-(8-bromo-2-isopropyl-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)axetic thô (0,163g, 100%) ở dạng dầu. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{17}BrNO_5$ (M+H)⁺: m/z = 358,1, 360,1; theo thử nghiệm = 358,0, 360,0.

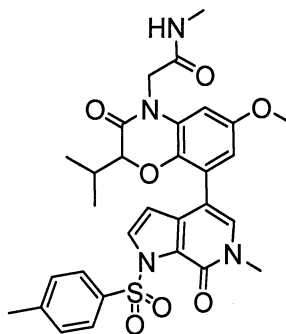
Bước 2. 2-(8-bromo-2-isopropyl-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-N-

metylaxetamit



Axit 2-(8-bromo-2-isopropyl-6-methoxy-3-oxo-2,3-đihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-axetic (0,05g, 0,1mmol) được hòa tan trong N,N-đimetylformamit (2,0ml), và 2,0M metylamin trong metanol (0,35ml, 0,70mmol), *N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (0,064g, 0,17mmol) (do Oakwood cung cấp, mã số sản phẩm #023926) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1N, nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra 2-(8-bromo-2-isopropyl-6-methoxy-3-oxo-2,3-đihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-N-metylaxetamit thô ở dạng dầu (0,05g, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{20}BrN_2O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 371,1, 373,1; theo thử nghiệm = 371,0, 373,0.

Bước 3. 2-(2-isopropyl-6-methoxy-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-2,3-đihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-N-metylaxetamit



2-(8-bromo-2-isopropyl-6-methoxy-3-oxo-2,3-đihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-N-metylaxetamit (0,027g, 0,072mmol) được kết hợp với 6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,6-đihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on (0,031g, 0,072mmol) trong 1,4-đioxan (1,8ml) và kali cacbonat (0,022g, 0,16mmol) trong nước (0,61ml). Hỗn hợp này được loại bỏ khí bằng nitơ và chất xúc tác là phức [1,1'-bis(đi-phenylphosphino)feroxen]diclopalađi(II) với diclometan (theo tỷ lệ 1:1) (0,006g, 0,008mmol) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm nóng trong ống nghiệm đã bịt kín đến 100°C trong thời gian 1 giờ, làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra

2-(2-isopropyl-6-methoxy-8-{6-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-N-methylacetamid thô ở dạng dầu màu tối (0,035g, 83%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{30}H_{33}N_4O_7S$ (M+H)⁺: m/z = 593,1; theo thử nghiệm = 593,2.

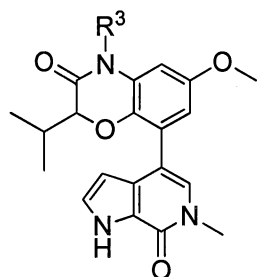
Bước 4. 2-[2-isopropyl-6-methoxy-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl]-N-methylacetamid

2-(2-Isopropyl-6-methoxy-8-{6-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-N-methylacetamid (0,035g, 0,059mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm ethanol (3,7ml) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (1,2ml) và làm tăng nhiệt độ đến 80°C trong bể dầu trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa bằng TFA. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải trong gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (0,015g, 47%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{27}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 439,1; theo thử nghiệm = 439,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,03 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,23 – 6,14 (m, 1H), 4,58 – 4,38 (m, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,63 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,16 (dd, *J* = 11,9, 6,9 Hz, 1H), 0,81 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,75 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Các ví dụ 13 đến 16

Các hợp chất theo các ví dụ 13 đến 16 và các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây.

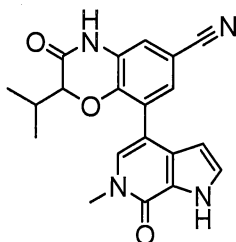
Bảng 2



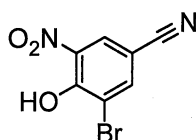
Ví dụ số	Tên	R ³	Quy trình tổng hợp
----------	-----	----------------	--------------------

13	2-[2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-2,3-đihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl]axetamit		Ví dụ 12
14	2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on		Ví dụ 12
15	2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(pyridin-4-ylmetyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on		Ví dụ 8
16	2,4-điisopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	<i>i</i> -Prop	Ví dụ 8

Ví dụ 17. 2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril

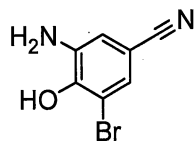


Bước 1. 3-bromo-4-hydroxy-5-nitrobenzonitril



Brom (500mg, 3mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-hydroxy-3-nitrobenzonitril (500mg, 3mmol) (do Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #344575), sắt clorua (100mg, 0,9mmol) và axit axetic (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 50°C trong thời gian 2 giờ, được để giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, và nước (100ml) được bổ sung vào. Chất kết tủa từ từ được tạo ra, gom, rửa bằng nước, và làm khô để thu được 3-bromo-4-hydroxy-5-nitrobenzonitril (0,50g, 70%) ở dạng rắn màu vàng. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_7H_4BrN_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 242,9, 244,9; theo thử nghiệm = 242,9, 244,9.

Bước 2. 3-amino-5-bromo-4-hydroxybenzonitril

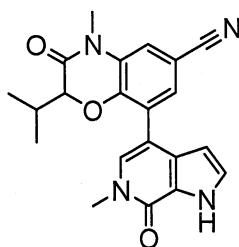


Mạt sắt (300mg, 5mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-bromo-4-hydroxy-5-nitrobenzonitril (400mg, 2mmol) trong axit axetic (20ml). Sau đó, hỗn hợp này được loại bỏ khí bằng nito và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ axit axetic, và cặn được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 3-amino-5-bromo-4-hydroxybenzonitril ở dạng rắn màu sẫm (250mg, 70%) thô. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_7H_6BrN_2O$ ($M+H$)⁺: m/z = 212,9, 214,9; theo thử nghiệm = 212,9, 214,9.

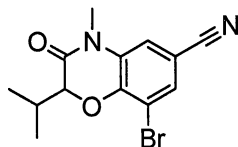
Bước 3. 2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril

Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng bằng cách sử dụng 3-amino-5-bromo-4-hydroxybenzonitril, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra 2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,007g, 40%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{19}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 363,1; theo thử nghiệm = 363,0. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,06 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,24 – 6,13 (m, 1H), 4,62 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 0,78 (dd, J = 6,8, 3,9 Hz, 6H).

Ví dụ 18. 2-isopropyl-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril

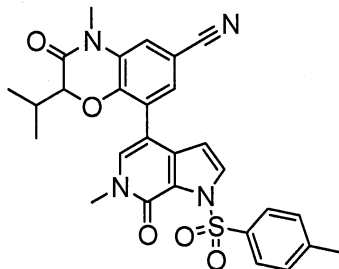


Bước 1. 8-bromo-2-isopropyl-4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril



Natri hydroxide trong dầu khoáng (2mg, 0,07mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 8-bromo-2-isopropyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril (20mg, 0,07mmol) theo Ví dụ 17, trong N,N-dimethylformamid (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 5 phút, methyl iodua (5,1μl, 0,081mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thêm 1 giờ. Sau đó, phản ứng được phân bố giữa ethyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra 8-bromo-2-isopropyl-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril thô ở dạng thủy tinh (0,020g, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 309,1, 311,1; theo thử nghiệm = 308,9, 310,7.

Bước 2. 2-isopropyl-4-methyl-8-{6-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril



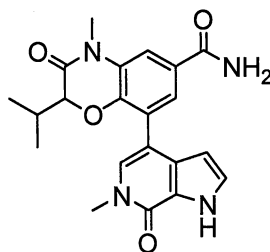
8-bromo-2-isopropyl-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril (16mg, 0,051mmol) và 6-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on (26mg, 0,061mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2ml) bằng kali cacbonat (10mg, 0,08mmol) trong nước (0,9ml) và hỗn hợp này được loại bỏ khí bằng nitơ. Chất xúc tác là phức [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]diclopalađi(II) với diclometan (theo tỷ lệ 1:1) (5mg, 0,006mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng ở 100°C trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và phân bố giữa nước và ethyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 và cô để tạo ra 2-isopropyl-4-methyl-8-{6-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril thô ở dạng thủy tinh (0,027g, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 531,1; theo thử nghiệm = 531,2.

Bước 3. 2-isopropyl-4-methyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-

oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril

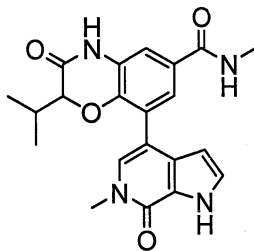
2-Isopropyl-4-metyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril (0,027g, 0,051mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm ethanol (2ml) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (1ml). Sau đó, hỗn hợp này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế mà không cần được xử lý theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước: axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,005g, 26%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{21}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 377,1; theo thử nghiệm = 377,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,06 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 6,21 – 6,14 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 0,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 19. 2-isopropyl-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit

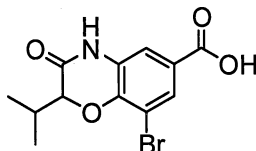


2-Isopropyl-4-metyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril theo Ví dụ 18 được hòa tan trong hỗn hợp gồm ethanol (2ml) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (1ml). Sau đó, hỗn hợp này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế mà không cần được xử lý theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,007g, 20%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{23}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 395,1; theo thử nghiệm = 395,2. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,15 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,21 (dd, *J* = 11,4, 6,7 Hz, 1H), 0,77 (dd, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 20. 2-isopropyl-N-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit

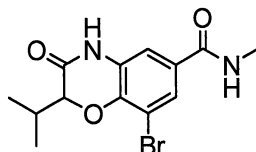


Bước 1. Axit 8-bromo-2-isopropyl-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxylic



Dung dịch chứa 8-bromo-2-isopropyl-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril (từ Ví dụ 18, 30mg, 0,1mmol) trong axit hydrocloric đậm đặc (1ml, 30mmol) được đun nóng ở 100°C trong thời gian 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và cô trong chân không, sau đó được phân bố giữa nước và etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra axit 8-bromo-2-isopropyl-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxylic thô ở dạng cặn rắn (30mg, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 314,0, 316,0$; theo thử nghiệm = 313,9, 315,9.

Bước 2. 8-bromo-2-isopropyl-N-metyl-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit

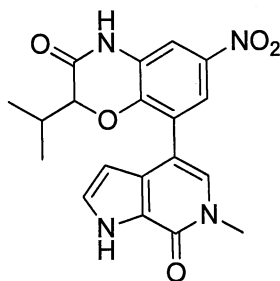


N,N,N',N'-Tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (54mg, 0,14mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (30μl, 0,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 8-bromo-2-isopropyl-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxylic (30mg, 0,1mmol) trong DMF (2ml). Metylamin trong ethanol (3M, 48μl, 0,14mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch HCl 1N và etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra 8-bromo-2-isopropyl-N-metyl-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit thô ở dạng thủy tinh (30mg, 90%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 327,1, 329,1$; theo thử nghiệm = 327,0, 329,0.

Bước 3. 2-isopropyl-N-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit

Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng bằng cách sử dụng 8-bromo-2-isopropyl-N-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit thu được theo bước 2, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra 2-isopropyl-N-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit ở dạng rắn vô định hình màu trắng (5mg, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{23}N_4O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 395,1$; theo thử nghiệm = 395,1. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,38 – 8,28 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,49 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,73 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 0,79 (dd, $J = 6,9, 2,0$ Hz, 6H).

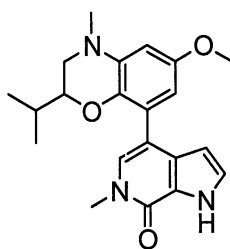
Ví dụ 21. 2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



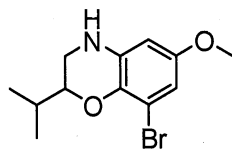
Hợp chất theo Ví dụ 21 được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự mà được sử dụng cho quy trình tổng hợp của hợp chất theo Ví dụ 9. LCMS theo thử nghiệm $(M+H)^+$: 383,1. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,36 – 7,22 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,70 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ví dụ 22. 4-(2-isopropyl-6-metoxi-4-metyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-8

Ví dụ 22. 4-(2-isopropyl-6-metoxi-4-metyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on



Bước 1. 8-bromo-2-isopropyl-6-metoxi-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



2,0M phức boran-đimetyl sulfua (do Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #194824) trong toluen (400 μ l, 0,7mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm 8-bromo-2-isopropyl-6-methoxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (100mg, 0,4mmol) của Ví dụ 9 ở nhiệt độ trong phòng và sau đó hỗn hợp này được đun nóng ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng MeOH, và đun nóng ở 60°C trong thời gian 30 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 8-bromo-2-isopropyl-6-methoxy-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin ở dạng dầu trong (70mg, 70%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{12}H_{17}BrNO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 286,1, 288,1; theo thử nghiệm = 286,0, 288,0.

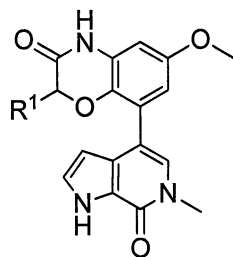
Bước 2. 4-(2-isopropyl-6-methoxy-4-metyl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)-6-metyl-1,6-đihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on

Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 8, nhưng sử dụng 8-bromo-2-isopropyl-6-methoxy-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin thu được theo bước 1, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra 4-(2-isopropyl-6-methoxy-4-metyl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)-6-metyl-1,6-đihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on ở dạng rắn vô định hình màu trắng (5mg, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{26}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 368,1; theo thử nghiệm = 368,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,90 (s, 1H), 7,21 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,75 – 3,67 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,30 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,68 – 1,57 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Các ví dụ 23 đến 24

Các hợp chất theo các ví dụ 23 đến 24 và các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

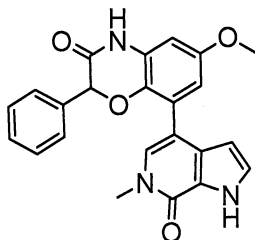
Bảng 3



Ví dụ số	Tên	R ¹	Quy trình tổng hợp
23	2-xyclopropyl-6-metoxý-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrôlo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on		Ví dụ 6
24	6-metoxý-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrôlo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on		Ví dụ 6

Ví dụ 24A. 6-metoxý-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrôlo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (Chất đồng phân đối ảnh 1)

Ví dụ 24B. 6-metoxý-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrôlo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (Chất đồng phân đối ảnh 2)



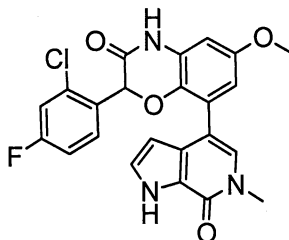
Các chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 24 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế không đối xứng bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Cột: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5 μ m, 21,2x25mm; Pha động: 30% Etanol trong hexan; Gradient: 18ml/phút; nạp: 2mg trong 1800 μ l; Thời gian chạy: 28 phút; thời gian lưu pic: 20,9 và 24,0 phút.

Ví dụ 24A, Pic 1 (20,9 phút) ở dạng cặn rắn. Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₃H₂₀N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 402,1; theo thử nghiệm: 402,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,93 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 4H), 7,13 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

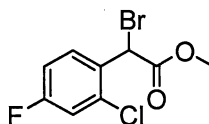
Ví dụ 24B, Pic 2 (24,0 phút) ở dạng cặn rắn. Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₃H₂₀N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 402,1; theo thử nghiệm: 402,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,93 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 4H), 7,13 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,9

Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

Ví dụ 25. 2-(2-clo-4-florophenyl)-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Bước 1. Metyl bromo(2-clo-4-florophenyl)axetat

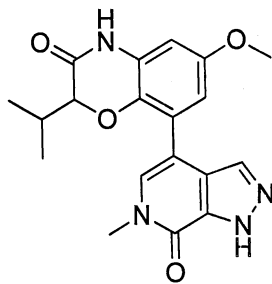


Dung dịch chứa metyl (2-clo-4-florophenyl)axetat (100mg, 0,5mmol) (do Acros Organics cung cấp, mã sản phẩm #30478) và *N*-bromosuccinimit (90mg, 0,5mmol) trong cacbon tetraclorea (0,7ml) được nâng nhiệt độ lên đến 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra metyl bromo(2-clo-4-florophenyl)axetat thô ở dạng bán rắn màu vàng nhạt (120mg, 90%).

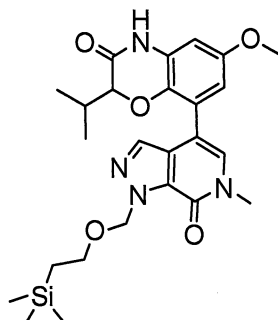
Bước 2. 2-(2-clo-4-florophenyl)- 6-metoxi -8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrololo[2,3-c]-pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng bằng cách sử dụng metyl bromo(2-clo-4-florophenyl)axetat thu được theo bước 1, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra 2-(2-clo-4-florophenyl)-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on ở dạng rắn vô định hình màu trắng (4mg, 20%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 454,1$; theo thử nghiệm = 454,1. ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,94 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,13 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,46 (s, 3H).

Ví dụ 26. 2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Bước 1. 2-isopropyl-6-methoxy-8-(6-methyl-7-oxo-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



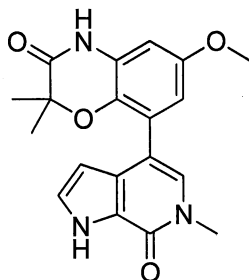
Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng sử dụng 6-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-on (0,081g, 0,20mmol) (WO2013097601), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế ở dạng dầu. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{25}H_{35}N_4O_5Si$ ($M+H$)⁺: m/z = 499,2; theo thử nghiệm = 499,2.

Bước 2. 2-isopropyl-6-methoxy-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

2-Isopropyl-6-methoxy-8-(6-methyl-7-oxo-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on được hòa tan trong hỗn hợp gồm metylen clorua và TFA (theo tỷ lệ 2:1) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra cặn dạng dầu. Cặn này được hòa tan trong etanol (3ml) và amoni hydroxit (1ml) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được cô trong chân không để tạo ra cặn dạng thủy tinh. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (25mg, 42%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{19}H_{21}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 369,1; theo thử nghiệm = 369,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,72

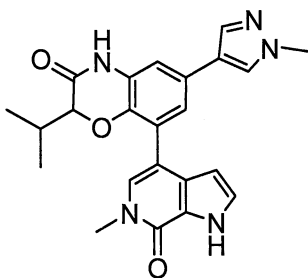
(s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,28 – 2,11 (m, 1H), 0,76 (dd, $J = 6,6, 3,4$ Hz, 6H).

Ví dụ 27. 6-metoxi-2,2-đimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

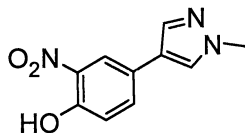


Hợp chất theo Ví dụ 27 được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự quy trình đã được áp dụng cho quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 9 để tạo ra chất rắn vô định hình màu trắng (15mg, 25%). LCMS theo thử nghiệm ($M+H$)⁺: 354,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,03 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 7,26 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,56 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,22 – 6,12 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Ví dụ 28. 2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



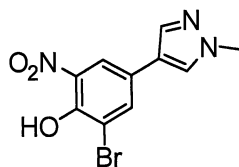
Bước 1. 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-nitrophenol



4-bromo-2-nitrophenol (1,0g, 4,6mmol) (do Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #309877) được kết hợp với 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,0g, 5,0mmol) (do Acros Organics cung cấp, mã sản phẩm #38296) trong 1,4-đioxan (20ml) và xezi florua (1,5g, 10mmol) trong nước (10ml). Hỗn hợp này được loại bỏ khí bằng nitơ, chất xúc tác 4-(đi-*tert*-butylphosphino)-*N,N*-đimetylanilin - điclopaladi (theo tỷ lệ 2:1) (0,1g, 0,2mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ trong ống nghiệm đã bịt kín đến 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa

etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra dầu màu tối. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-nitrophenol ở dạng rắn màu vàng (0,20g, 20%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{10}H_{10}N_3O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 220,1$; theo thử nghiệm = 220,1.

Bước 2. 2-bromo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-nitrophenol



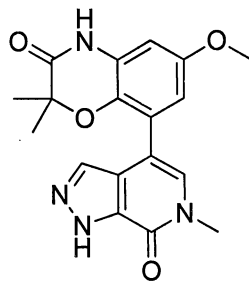
4-(1-Metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-nitrophenol (0,10g, 0,46mmol) được hòa tan trong axit axetic (3,9ml) và sắt clorua (0,01g, 0,09mmol) trong nước (0,56ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là bổ sung brom (0,073g, 0,46mmol) trong axit axetic (2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thêm 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng bằng nước để tạo ra huyền phù đặc. Huyền phù đặc này được lọc và các chất rắn được rửa bằng nước và sấy khô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 2-bromo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-nitrophenol ở dạng bán rắn (0,12g, 85%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{10}H_9BrN_3O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 298,1, 300,1$; theo thử nghiệm = 297,9, 299,9.

Bước 3. 2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrazolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng sử dụng 2-bromo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-nitrophenol thu được theo bước 2, sản phẩm thô được điều chế. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (18mg, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{23}H_{24}N_5O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 418,2$; theo thử nghiệm = 418,2. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,38 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,29 – 2,11 (m, 1H), 0,87 – 0,73 (m, 6H).

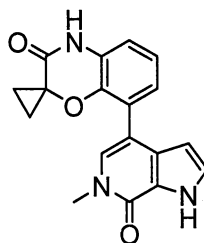
Ví dụ 29. 6-metoxi-2,2-đimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-

2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

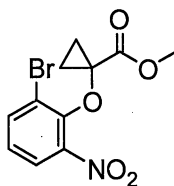


Hợp chất theo Ví dụ 29 được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự mà được áp dụng để tổng hợp các hợp chất theo ví dụ 9 và ví dụ 26 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng vô định hình (22mg, 37%). LCMS theo thử nghiệm (M+H)⁺: 355,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Ví dụ 30. 8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-*c*]pyridin-4-yl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on

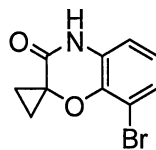


Bước 1. metyl 1-(2-bromo-6-nitrophenoxy)xyclopropanecarboxylat



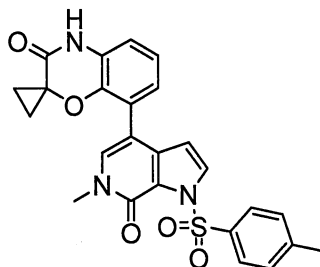
Natri hydrua trong dầu khoáng (22mg, 0,94mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 1-hydroxycyclopropanecarboxylat (40mg, 0,4mmol) (do Acros Organics cung cấp, mã sản phẩm #30211) trong tetrahydrofuran (2ml). Sau 10 phút, 15-Crown-5 (5μl, 0,02mmol) và 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzen (100mg, 0,4mmol) (do Ark Pharma cung cấp, mã sản phẩm #AK-35754) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó được tôi bằng metanol (1ml) và phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra metyl 1-(2-bromo-6-nitrophenoxy)cyclopropanecarboxylat ở dạng bán rắn (50mg, 40%). Tính theo phương pháp LCMS cho C₁₁H₁₁BrNO₅ (M+H)⁺: m/z = 316,1, 318,1; theo thử nghiệm = 315,9, 318,0.

Bước 2. 8-bromospiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on



Bột sắt (40mg, 0,8mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm methyl 1-(2-bromo-6-nitro-phenoxy)xyclopropanecarboxylat (50mg, 0,2mmol) trong axit axetic (20ml) mà được loại bỏ khí bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 60°C trong thời gian 2 giờ và tiếp đó được cô để loại bỏ axit axetic. Cặn thu được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra 8-bromospiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on thô (40mg, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 254,1, 256,1; theo thử nghiệm = 253,9, 256,0.

Bước 3. 8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on

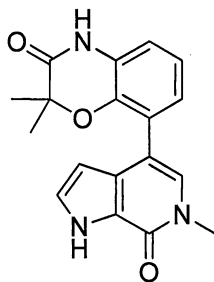


8-bromospiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on (13mg, 0,050mmol) và 6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on (26mg, 0,060mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm 1-butanol (4ml) và xezi florua (26mg, 0,17mmol) trong nước (1ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đã được loại bỏ khí bằng nitơ và 4-(đi-*tert*-butylphosphino)-*N,N*-đimetylanilin - điclopaladi (theo tỷ lệ 2:1) (20mg, 0,02mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được nâng nhiệt độ lên đến 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on ở dạng bán rắn (20mg, 63%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 476,1; theo thử nghiệm = 476,1.

Bước 4. 8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on

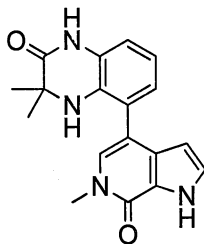
8-{6-Metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on được hòa tan trong hỗn hợp gồm etanol (4ml) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (2ml) và hỗn hợp thu được được đun nóng ở 80°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô và phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (7mg, 40%). Tính theo phương pháp LCMS cho C₁₈H₁₆N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 322,1; theo thử nghiệm = 322,1 ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,02 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,25 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 6,09 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,25 – 1,14 (m, 2H), 1,09 – 0,99 (m, 2H).

Ví dụ 31. 2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

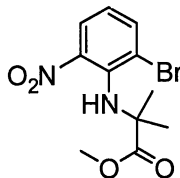


Hợp chất theo Ví dụ 31 được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự mà được sử dụng cho quy trình tổng hợp của hợp chất theo Ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng vô định hình (15mg, 25%). LCMS theo thử nghiệm (M+H)⁺: 324,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,02 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 7,26 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 5,7, 3,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

Ví dụ 32. 3,3-đimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3,4-đihydroquinoxalin-2(1H)-on



Bước 1. methyl 2-[(2-bromo-6-nitrophenyl)amino]-2-methylpropanoat



Natri bicacbonat (70mg, 0,83mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzen (100mg, 0,4mmol) và methyl 2-amino-2-methylpropanoat hydroclorua (90mg, 0,6mmol) (do Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #A8754) trong *N*-methylpyrrolidinon (1ml) và dung dịch thu được nâng nhiệt độ lên đến 100°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra cặn thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra methyl 2-[(2-bromo-6-nitrophenyl)amino]-2-methylpropanoat ở dạng bán rắn (50mg, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho C₁₁H₁₄BrN₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 317,1, 319,1; theo thử nghiệm = 317,0, 319,0.

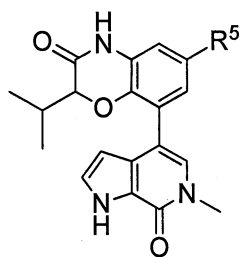
Bước 2. 3,3-đimethyl-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3,4-đihydro-quinoxalin-2(1H)-on

Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 30, nhưng sử dụng methyl 2-[(2-bromo-6-nitrophenyl)amino]-2-methylpropanoat thu được theo bước 1, sản phẩm thô được điều chế. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (4mg, 20%). Tính theo phương pháp LCMS cho C₁₈H₁₉N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 323,1; theo thử nghiệm = 323,1.

Các ví dụ 33 đến 34

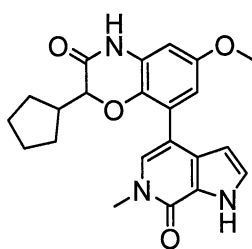
Các hợp chất theo các ví dụ 33 đến 34 và các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

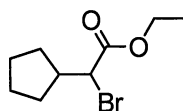


Ví dụ số	Tên	R ⁵	Quy trình tổng hợp
33	2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(morpholin-4-ylcarbonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on		20
34	2-isopropyl-N,N-đimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit		20

Ví dụ 35. 2-xyclopentyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Bước 1. Etyl bromo(xyclopentyl)axetat



Thionyl clorua (0,35ml, 4,8mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit xyclopentanaxetic (0,5g, 4mmol) (do Alfa Aesar cung cấp, mã sản phẩm #A15696) trong 1,2-đicloetan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 2 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tại thời điểm đó *N*-bromosucinimit (850mg, 4,8mmol) và hydro bromua (5μl, 0,09mmol) (dung dịch nước 48%) lần lượt được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được làm nóng để hồi lưu trong thời gian 2 ngày. Sau đó, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, ethanol (5ml, 80mmol) được bổ sung

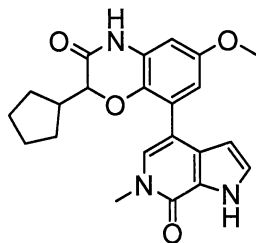
vào, và hỗn hợp thu được được khuấy trong thêm 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra cặn thô. Cặn này được tạo huyền phù trong cacbon tetraclorea, được cho qua đệm silicagel ngắn, và cô để tạo ra etyl bromo(xyclopentyl)axetat thô ở dạng dầu (0,8g, 90%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_9H_{16}BrO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 235,1$; theo thử nghiệm = 235,1.

Bước 2. 2-xyclopentyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng sử dụng etyl bromo(xyclopentyl)axetat thu được theo bước 1, sản phẩm thô được điều chế. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (8mg, 40%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{24}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 394,1$; theo thử nghiệm = 394,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,99 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,58 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 1,63 – 1,18 (m, 8H).

Ví dụ 35A. 2-Xyclopentyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (Chất đồng phân đối ảnh 1)

Ví dụ 35B. 2-Xyclopentyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (Chất đồng phân đối ảnh 2)



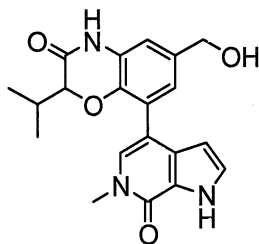
Các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo Ví dụ 35 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp cột không đối xứng bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Cột: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5μm, 21,2x250mm; Pha động: 60% Etanol trong hexan; Gradien: 18ml/phút đẳng dung môi; nạp: 1mg trong 900μl; Thời gian chạy: 11 phút; Thời gian lưu: 7,7 phút và 8,7 phút.

Ví dụ 35A, Pic 1 (7,7 phút). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{24}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 394,1$; theo thử nghiệm = 394,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,99 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,58 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 6,1 Hz,

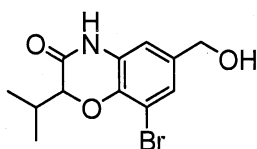
1H), 3,71 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 1,63 – 1,18 (m, 8H).

Ví dụ 35B, Pic 2 (8,7 phút). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{24}N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 394,1; theo thử nghiệm = 394,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,99 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,58 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 1,63 – 1,18 (m, 8H).

Ví dụ 36. 6-(hydroxymetyl)-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-*c*]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Bước 1. 8-bromo-6-(hydroxymetyl)-2-isopropyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



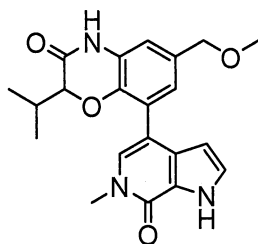
Isobutyl clorofomat (50μl, 0,38mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit 8-bromo-2-isopropyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxylic (từ Ví dụ 20, 100mg, 0,3mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) và triethylamin (53μl, 0,38mmol) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 2 giờ, sau đó được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa natri tetrahydroborat (40mg, 1mmol) trong nước (4ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N và phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 8-bromo-6-(hydroxymetyl)-2-isopropyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on ở dạng bán rắn (80mg, 80%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{12}H_{15}BrNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 300,1, 302,1; theo thử nghiệm = 300,0, 302,1.

Bước 2. 6-(hydroxymetyl)-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-*c*]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

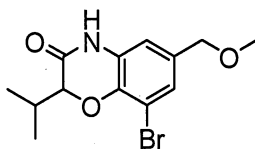
Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng sử dụng 8-bromo-6-(hydroxymetyl)-2-isopropyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on của Bước 1, sản phẩm thô

được điều chế. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đậm ở độ pH=2 bằng TFA, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (50mg, 70%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{22}N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 368,1; theo thử nghiệm = 368,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,02 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,24 – 6,15 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,29 – 2,11 (m, 1H), 0,89 – 0,72 (m, 6H).

Ví dụ 37. 2-isopropyl-6-(metoxymetyl)-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Bước 1. 8-bromo-2-isopropyl-6-(metoxymetyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



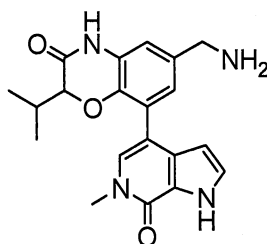
Dung dịch chứa 8-bromo-6-(hydroxymetyl)-2-isopropyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (20mg, 0,07mmol) của Ví dụ 36 trong metanol (2ml, 50mmol) được xử lý bằng axit *p*-toluensulfonic monohydrat (10mg, 0,07mmol) và hỗn hợp thu được được làm tăng nhiệt độ bằng vi sóng ở 90°C trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, cô, và phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra 8-bromo-2-isopropyl-6-(metoxymetyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on ở dạng dầu trong (20mg, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{13}H_{17}BrNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 314,1, 316,1; theo thử nghiệm = 314,0, 316,1.

Bước 2. 2-isopropyl-6-(metoxymetyl)-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

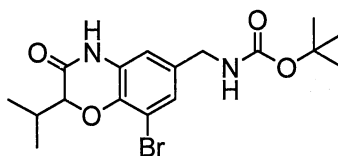
Sản phẩm thô được điều chế bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng sử dụng 8-bromo-2-isopropyl-6-(metoxymetyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on thu được theo bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đậm ở độ pH=2 bằng TFA để tạo ra hợp

chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (6mg, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{24}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 382,1; theo thử nghiệm = 382,1. 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11,99 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 6,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,18 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 0,82 (dd, J = 15,5, 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 38. 6-(Aminometyl)-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Bước 1. *tert*-butyl [(8-bromo-2-isopropyl-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)metyl] carbamat

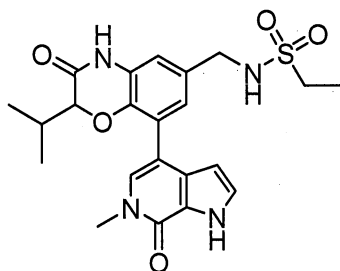


Đi-*tert*-butyldicacbonat (100mg, 0,7mmol) và niken clorua hexahydrat (8mg, 0,03mmol) được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa 8-bromo-2-isopropyl-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril (từ Ví dụ 17, 100mg, 0,3mmol) trong metanol (5ml), tiếp theo bổ sung từng phần natri tetrahydroborat (90mg, 2mmol). Dung dịch thu được màu đen được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Tiếp đó, *N*'-(2-aminoetyl)etan-1,2-điamin (10mg, 0,1mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được cô đến khô. Cặn thu được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng 10% axit xitric, tiếp theo là dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra *tert*-butyl [(8-bromo-2-isopropyl-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)metyl]carbammat ở dạng bán rắn (100mg, 70%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{17}H_{23}BrN_2O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 399,1, 401,1; theo thử nghiệm = 399,1, 401,0.

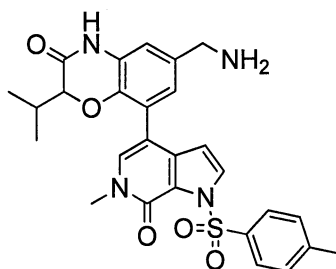
Bước 2. 6-(aminometyl)-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Sản phẩm thô được điều chế bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng sử dụng *tert*-butyl [(8-bromo-2-isopropyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)methyl]carbamate thu được theo bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH bằng 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (5mg, 50%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{23}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 367,1; theo thử nghiệm = 367,2.

Ví dụ 39. N-{[2-isopropyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)methyl}etansulfonamid

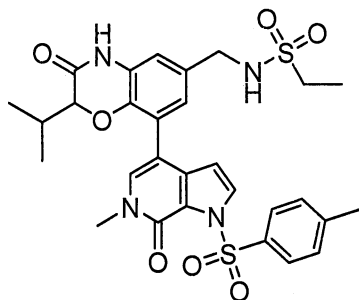


Bước 1. 6-(aminomethyl)-2-isopropyl-8-{6-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on hydroclorua



tert-butyl [(2-isopropyl-8-{6-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)methyl]carbamate (100mg, 0,2mmol) theo Ví dụ 38 được hòa tan trong 4M hydroclorua trong đioxan (5ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra 6-(aminomethyl)-2-isopropyl-8-{6-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on hydroclorua thô ở dạng muối màu trắng (100mg, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{27}H_{29}N_4O_5S$ ($M+H$)⁺: m/z = 521,1; theo thử nghiệm = 521,2.

Bước 2. N-[(2-isopropyl-8-{6-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)methyl]etansulfonamid



Etansulfonyl clorua (4,1mg, 0,032mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-(aminometyl)-2-isopropyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on hydroclorua (16mg, 0,029mmol) trong metylen clorua (1,0ml) và trietylamin (8 μ l, 0,06mmol) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra *N*-[(2-isopropyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)metyl]etansulfonamid thô ở dạng bán rắn (15mg, 85%). Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₉H₃₃N₄O₇S₂ (M+H)⁺: m/z = 613,1; theo thử nghiệm = 613,2.

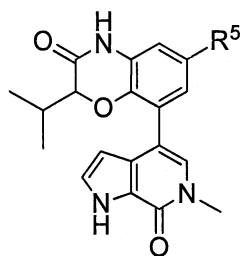
Bước 3. *N*-{[2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)metyl]etansulfonamid

Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng bằng cách sử dụng *N*-[(2-isopropyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)metyl]etansulfonamid thu được theo bước 2, sản phẩm thô được điều chế. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH bằng 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (6mg, 40%). Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₂H₂₇N₄O₅S (M+H)⁺: m/z = 459,1,1; theo thử nghiệm = 459,2. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,03 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,94 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,29 – 2,12 (m, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,81 (dd, *J* = 14,0, 6,8 Hz, 6H).

Các ví dụ 40 đến 41

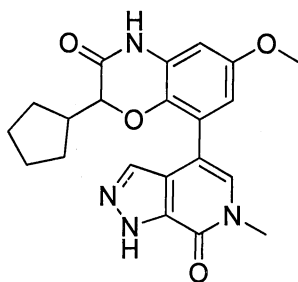
Các hợp chất theo các ví dụ 40 đến 41 và các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 5 dưới đây.

Bảng 5



Ví dụ số	Tên	R ⁵	Quy trình tổng hợp
40	N-{[2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đi-hydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]metyl}axetamit		Ví dụ 39
41	2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit		Ví dụ 20

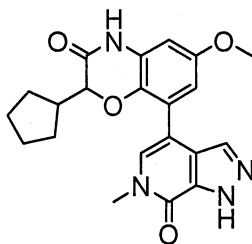
Ví dụ 42. 2-Xyclopentyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



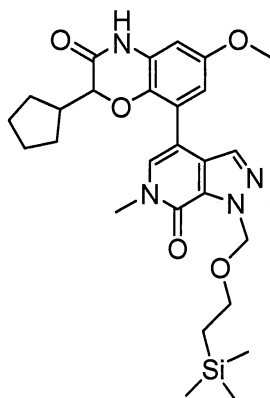
Hợp chất theo Ví dụ 42 được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự mà được sử dụng cho quy trình tổng hợp các hợp chất theo ví dụ 35 và ví dụ 26 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng vô định hình (50mg, 50%). LCMS theo thử nghiệm (M+H)⁺ = 395,2. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 1,59 – 1,19 (m, 8H).

Ví dụ 42A. 2-xyclopentyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (Chất đồng phân đối ảnh 1)

Ví dụ 42B. 2-xyclopentyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Bước 1. 2-xyclopentyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxi]metyl}-6,7-đihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 42, sản phẩm trung gian 2-xyclopentyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxi]metyl}-6,7-đihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on được điều chế ở dạng cặp chất đồng phân đối ảnh. Các chất đồng phân đối ảnh được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp cột không đối xứng bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Cột: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5 μ m, 21,2x250mm; Pha động: 60% Etanol trong hexan; Gradient: 18ml/phút đẳng dung môi; nạp: 1mg trong 900 μ l; Thời gian chạy: 7 phút.; Thời gian lưu: 2,9 và 5,0 phút.

Chất trung gian Pic 1 (2,9 phút). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{27}H_{37}N_4O_5Si$ $(M+H)^+$: $m/z = 525,1$; theo thử nghiệm = 525,2.

Chất trung gian Pic 2 (5,0 phút). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{27}H_{37}N_4O_5Si$ $(M+H)^+$: $m/z = 525,1$; theo thử nghiệm = 525,2.

Bước 2. 2-xyclopentyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

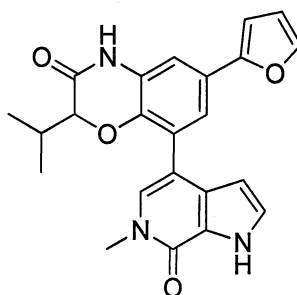
Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 42, nhưng bằng cách sử dụng các chất đồng phân đối ảnh được tinh thể ở Bước 1, sản phẩm thô được điều chế.

Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH bằng 10, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục.

Ví dụ 42A. Pic 1. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{23}N_4O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 395,1$; theo thử nghiệm = 395,1. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,44 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 1,59 – 1,19 (m, 8H).

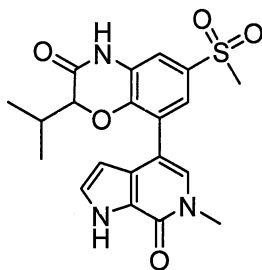
Ví dụ 42B. Pic 2. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{23}N_4O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 395,1$; theo thử nghiệm = 395,1. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,44 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 1,59 – 1,19 (m, 8H).

Ví dụ 43. 6-(2-furyl)-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

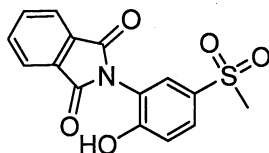


Hợp chất theo Ví dụ 43 được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự mà được sử dụng cho quy trình tổng hợp của hợp chất theo Ví dụ 28 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng vô định hình (15mg, 25%). LCMS theo thử nghiệm $(M+H)^+ = 404,1$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 20,1$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,38 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,24 – 2,10 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ví dụ 44. 2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

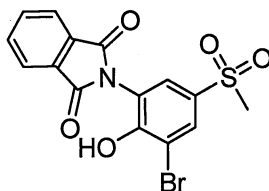


Bước 1. 2-[2-hydroxy-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-đion



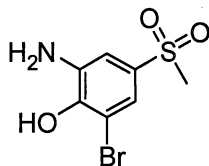
Phthalic anhydrit (1,7g, 12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-amino-4-(metylsulfonyl)phenol (2,0g, 11mmol) (do TCI cung cấp, mã sản phẩm #A2198) trong axit axetic (40,0ml) và hỗn hợp thu được nâng nhiệt độ lên đến 120°C trong thời gian 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước (150ml), khi nó từ từ tạo ra chất kết tủa. Các chất rắn được gom và làm khô để tạo ra 2-[2-hydroxy-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-đion ở dạng tinh thể rắn màu nâu (3,0gm, 80%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{12}NO_5S$ ($M+H$)⁺: m/z = 318,1; theo thử nghiệm = 318,0.

Bước 2. 2-[3-bromo-2-hydroxy-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-đion



Brom (0,52ml, 10mmol) trong axit axetic (2ml) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 2-[2-hydroxy-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-đion (3,2g, 10mmol) trong axit axetic (160ml) và sắt clorua (0,3g, 2mmol) trong nước (32ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước để tạo ra huyền phù đặc. Các chất rắn được lọc bỏ, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra 2-[3-bromo-2-hydroxy-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-đion ở dạng bột màu trắng đục (3,1g, 78%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{11}BrNO_5S$ ($M+H$)⁺: m/z = 396,1, 398,1; theo thử nghiệm = 396,0, 398,0.

Bước 3. 2-amino-6-bromo-4-(metylsulfonyl)phenol



Hydrazin (0,48ml, 15mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-[3-bromo-2-hydroxy-5-(metylsulfonyl)phenyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-đion (3,0g, 7,6mmol) trong etanol (150ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15

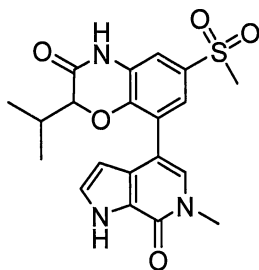
phút, tạo ra huyền phù đặc. Sau đó, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 100°C trong thời gian 18 giờ, làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và nước cái được cô trong chân không để tạo ra bán cạn rắn. Cặn này được tạo huyền phù trong etyl axetat, lọc, và cô để tạo ra 2-amino-6-bromo-4-(metylsulfonyl)phenol ở dạng dầu nhớt (1,8g, 90%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_7H_9BrNO_3S$ (M+H)⁺: m/z = 266,1, 268,1; theo thử nghiệm = 265,9, 267,9.

Bước 4. 2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Sản phẩm thô được điều chế bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng sử dụng 2-amino-6-bromo-4-(metylsulfonyl)phenol thu được theo bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH bằng 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (55mg, 68%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{22}N_3O_5S$ (M+H)⁺: m/z = 416,1; theo thử nghiệm = 416,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,09 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,29 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,32 – 2,18 (m, 1H), 0,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 44A. 2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Ví dụ 44B. 2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo Ví dụ 44 được tách theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng điều chế bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Cột: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5μm, 21, 2x250mm; Pha động: 80% EtOH/Hexan; điều kiện gradien: đẳng dung môi ở 18ml/phút; nạp: 1,5mg ở 900μl; Thời gian chạy: 17 phút; Các pic thời gian lưu: 11,6 và 14,8 phút.

Ví dụ 44A. Pic 1 (11,6 phút) ở dạng bán cạn rắn. Tính theo phương pháp LCMS cho

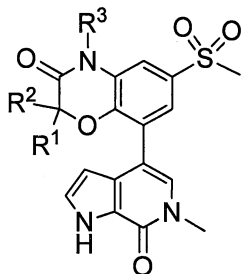
$C_{20}H_{22}N_3O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 416,1$; theo thử nghiệm = 416,1. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,09 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,29 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,32 – 2,18 (m, 1H), 0,80 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

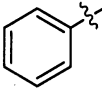
Ví dụ 44B. Pic 2 (14,8 phút) ở dạng cặn rắn. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{22}N_3O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 416,1$; theo thử nghiệm = 416,1. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,09 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,29 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,32 – 2,18 (m, 1H), 0,80 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Các ví dụ 45 đến 47

Các hợp chất theo các ví dụ 45 đến 47 và các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây.

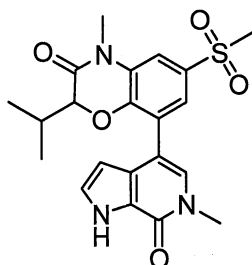
Bảng 6



Ví dụ số	Tên	R ¹	R ²	R ³	Quy trình tổng hợp
45	2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	CH ₃ -	CH ₃ -	H	44
46	8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on		H	H	44
47	2-isopropyl-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	<i>i</i> -Prop	H	Me	44, 8

Ví dụ 47A. 2-isopropyl-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Ví dụ 47B. 2-isopropyl-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo Ví dụ 47 được tách theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng điều chế bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Cột: ChiralPak IA, 5 μ m, 21, 2x250mm; Pha động: 80% EtOH/Hexan; điều kiện gradien: đẳng dung môi ở 8ml/phút; nạp: 16,0mg ở 900 μ l; Thời gian chạy: 70 phút; Các pic thời gian lưu: 27,3 và 51,3 phút.

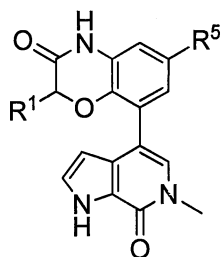
Ví dụ 47A, Pic 1 (27,3 phút). Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₁H₂₄N₃O₅S (M+H)⁺: m/z = 430,1; theo thử nghiệm = 430,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,06 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 0,73 (dd, *J* = 6,7, 4,8 Hz, 6H).

Ví dụ 47B, Pic 2 (51,3 phút). Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₁H₂₄N₃O₅S (M+H)⁺: m/z = 430,1; theo thử nghiệm = 430,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,06 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 0,73 (dd, *J* = 6,7, 4,8 Hz, 6H).

Các ví dụ 48 đến 49

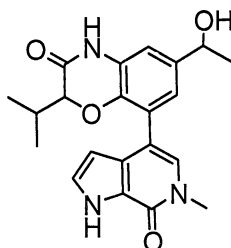
Các hợp chất theo các ví dụ 48 đến 49 và các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 7 dưới đây.

Bảng 7



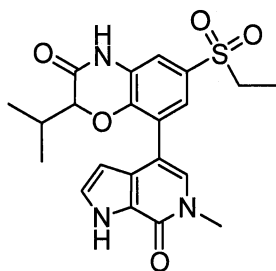
Ví dụ số	Tên	R ¹	R ⁵	Quy trình tổng hợp
48	2-(2-hydroxyetyl)-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on			Ví dụ 44
49	6-axetyl-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	<i>i</i> -Prop		Ví dụ 9

Ví dụ 50. 6-(1-hydroxyetyl)-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

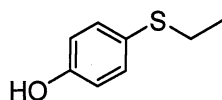


6-Axetyl-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (từ Ví dụ 49, 0,050g, 0,13mmol) được hòa tan trong metanol (5,0ml) ở nhiệt độ trong phòng và natri tetrahydroborat (0,010g, 0,26mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ và sản phẩm được tinh chế mà không cần được xử lý theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH bằng 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (25mg, 50%). Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₁H₂₄N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 382,1; theo thử nghiệm: 382,2. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 6,93 (dd, *J* = 5,3, 1,9 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 5,8, 1,9 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,09 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,68 – 4,52 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,23 – 2,05 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,76 (dd, *J* = 12,5, 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 51. 6-(ethylsulfonyl)-2-isopropyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

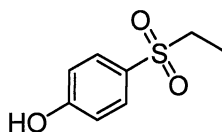


Bước 1. 4-(ethylthio)phenol



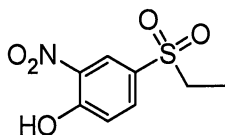
4-Mercaptophenol (0,5g, 4mmol) (do Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #559938-5) được hòa tan trong axeton (10,0ml) và kali cacbonat (0,684g, 4,95mmol) và iodoetan (0,396ml, 4,95mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, pha loãng bằng etyl axetat, và lọc. Lọc hữu cơ được cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 4-(ethylthio)phenol ở dạng dầu trong mà kết tinh khi để yên (0,5g, 80%).

Bước 2. 4-(ethylsulfonyl)phenol



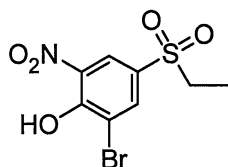
Oxon (0,99g, 6,5mmol) (do Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #22803-6) được bổ sung thành nhiều phần vào dung dịch chứa 4-(ethylthio)phenol (0,50g, 3,2mmol) trong etanol (10,0ml) và nước (10,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 18 giờ, sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô trong chân không để tạo ra 4-(ethylsulfonyl)phenol ở dạng bán rắn (0,58g, 96%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_8H_{11}O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 187,0$; theo thử nghiệm: 187,0.

Bước 3. 4-(ethylsulfonyl)-2-nitrophenol



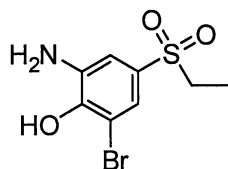
Axit nitric (0,1ml, 3mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-(ethylsulfonyl)phenol (0,5g, 3mmol) trong axit axetic (9ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 80°C trong thời gian 3 giờ sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được kết tinh ra khỏi etyl ete để tạo ra 4-(ethylsulfonyl)-2-nitrophenol ở dạng rắn màu vàng nhạt (0,59g, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 232,1$; theo thử nghiệm: 232,0.

Bước 4. 2-bromo-4-(ethylsulfonyl)-6-nitrophenol



Brom (0,41g, 2,6mmol) trong axit axetic (5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(ethylsulfonyl)-2-nitrophenol (0,6g, 2mmol) trong axit axetic (20ml) và sắt clorua (0,08g, 0,5mmol) trong nước (0,3ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (70ml), tạo ra huyền phù đặc. Các chất rắn được gom, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra 2-bromo-4-(ethylsulfonyl)-6-nitrophenol ở dạng bột màu trắng đục (0,72g, 80%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrNO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 310,0$, 312,0; theo thử nghiệm: 310,0, 311,9.

Bước 5. 2-amino-6-bromo-4-(ethylsulfonyl)phenol



2-bromo-4-(ethylsulfonyl)-6-nitrophenol (0,20g, 0,64mmol) được hòa tan trong etanol (7,0ml, 120mmol), đã được loại bỏ khí bằng nitơ, và niken Raney (75mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro nguyên tử trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được gạn khỏi các chất rắn và cô trong chân không để tạo ra 2-amino-6-bromo-4-(ethylsulfonyl)phenol ở dạng thủy tinh (0,11g, 47%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrNO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 280,1$, 282,1; theo thử nghiệm: 280,0, 282,0.

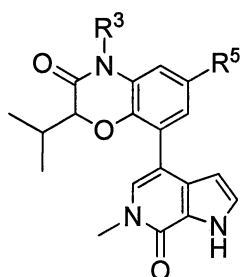
Bước 6. 6-(ethylsulfonyl)-2-isopropyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Sản phẩm thô được điều chế bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 44, nhưng sử dụng 2-amino-6-bromo-4-(ethylsulfonyl)phenol thu được theo bước 5. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH bằng 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (25mg, 20%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{24}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: $m/z = 430,1$; theo thử nghiệm là 430,2. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,05 (s, 1H), 10,95 (bs, 1H), 7,43 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (dd, $J = 10,2, 2,4$ Hz, 2H), 6,14 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,21 (q, 2H), 2,28 – 2,12 (m, 1H), 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,76 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

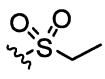
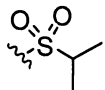
Các ví dụ 52 đến 56

Các hợp chất theo các ví dụ 52 đến 56 và các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 8 dưới đây.

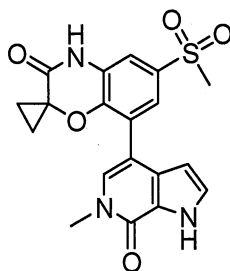
Bảng 8



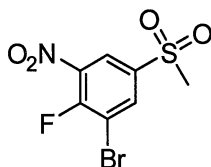
Ví dụ số	Tên	R ³	R ⁵	Quy trình tổng hợp
52	2-isopropyl-6-(isopropylsulfonyl)-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	H		44
53	4-(xyclopropylmetyl)-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on			44, 8
54	4-etyl-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	Et		44, 8

55	6-(ethylsulfonyl)-2-isopropyl-4-methyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	Me		44, 8
56	2-isopropyl-6-(isopropylsulfonyl)-4-methyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	Me		44, 8

Ví dụ 57. 8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(methylsulfonyl)s-piro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on

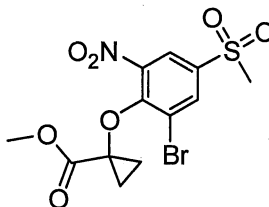


Bước 1. 1-bromo-2-flu-5-(methylsulfonyl)-3-nitrobenzen



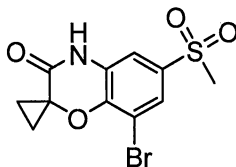
Brom (1g, 9mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 1-flu-4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzen (2g, 9mmol) (do Oakwood cung cấp, mã số sản phẩm #009288) trong axit sulfuric (10ml), tiếp theo bổ sung nhỏ giọt axit nitric (0,42ml, 10.mmol) vào. Hỗn hợp thu được nâng nhiệt độ lên đến 80°C trong 5 giờ, sau đó được làm nguội và được rót lên nước đá. Lớp nước được chiết bằng metylen clorua và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa, nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra nguyên liệu thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 1-bromo-2-flu-5-(methylsulfonyl)-3-nitrobenzen ở dạng thủy tinh (0,80g, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho C₇H₆BrNO₄S (M+H)⁺: m/z = 298,1, 300,1; theo thử nghiệm là 277,9, 299,7.

Bước 2. metyl 1-[2-bromo-4-(methylsulfonyl)-6-nitrophenoxy]xyclopropanecarboxylat



Natri hydrua trong dầu khoáng (45mg, 1,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 1-hydroxycyclopropanecarboxylat (40mg, 0,3mmol) trong tetrahydrofuran (5ml). Sau 10 phút, 15-Crown-5 (10 μ l, 0,05mmol) và 1-bromo-2-fluoro-5-(methylsulfonyl)-3-nitrobenzen (100mg, 0,3mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được tôi bằng MeOH (1ml). Hỗn hợp thu được phân bố giữa etyl axetat và nước, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra nguyên liệu thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra methyl 1-[2-bromo-4-(methylsulfonyl)-6-nitrophenoxy]cyclopropanecarboxylat ở dạng thủy tinh (45mg, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho C₁₂H₁₃BrNO₇S (M+H)⁺: m/z = 394,1, 396,1; theo thử nghiệm là 393,7, 395,8.

Bước 3. 8-bromo-6-(methylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on



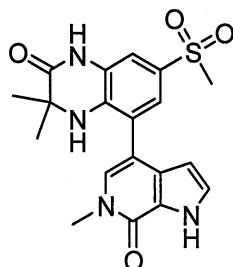
Mạt sắt (20mg, 0,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 1-[2-bromo-4-(methylsulfonyl)-6-nitrophenoxy]cyclopropanecarboxylat (40mg, 0,1mmol) trong axit axetic (3ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 60°C trong thời gian 3 giờ, pha loãng bằng etyl axetat, lọc, và cô. Sau đó, cặn này được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra 8-bromo-6-(methylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-cyclopropan]-3(4H)-on ở dạng nguyên liệu thô. Tính theo phương pháp LCMS cho C₁₁H₁₁BrNO₄S (M+H)⁺: m/z = 332,0, 334,0; theo thử nghiệm là 331,8, 333,8.

Bước 4. 8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(methylsulfonyl)spiro [1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on

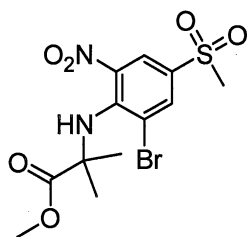
Sản phẩm thô được điều chế bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 44, nhưng sử dụng 8-bromo-6-(methylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-cyclopropan]-3(4H)-on thu được theo bước 3. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp

điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH bằng 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (10mg, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{19}H_{18}N_3O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 400,1$; theo thử nghiệm = 400,0.

Ví dụ 58. 3,3-đimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-7-(metylsulfonyl)-3,4-đihydroquinoxalin-2(1H)-on



Bước 1. Metyl 2-{[2-bromo-4-(metylsulfonyl)-6-nitrophenyl]amino}-2-metylpropanoat



Hỗn hợp gồm 1-bromo-2-flu-5-(metylsulfonyl)-3-nitrobenzen (70mg, 0,2mmol) từ Ví dụ 57, metyl 2-amino-2-metylpropanoat hydroclorua (50mg, 0,3mmol) (do Sigma Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #A8754), và natri bicacbonat (40mg, 0,5mmol) trong *N*-metylpyrrolidinon (4ml) được làm tăng nhiệt độ qua đêm ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô để tạo ra nguyên liệu thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra metyl 2-{[2-bromo-4-(metylsulfonyl)-6-nitrophenyl]amino}-2-metylpropanoat ở dạng thủy tinh (60mg, 60%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{12}H_{16}BrN_2O_6S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 395,1, 397,1$; theo thử nghiệm = 395,0, 397,0.

Bước 2. 3,3-đimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-7-(metylsulfonyl)-3,4-đihydroquinoxalin-2(1H)-on

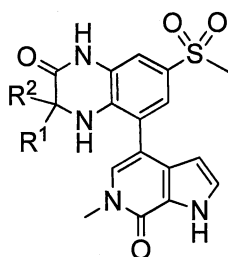
Sản phẩm thô được điều chế bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 57, nhưng sử dụng metyl 2-{[2-bromo-4-(metylsulfonyl)-6-nitrophenyl]amino}-2-metylpropanoat thu được theo bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH bằng 10 để tạo

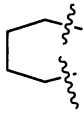
ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (12mg, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{19}H_{21}N_4O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 401,1$; theo thử nghiệm = 401,1. 1H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,09 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).

Các ví dụ 59 đến 62

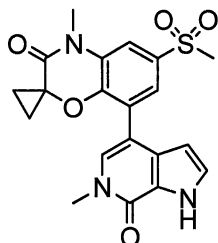
Các hợp chất theo các ví dụ 59 đến 62 và các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 9 dưới đây.

Bảng 9

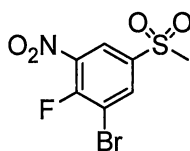


Ví dụ số	Tên	R ¹	R ²	Quy trình tổng hợp
59	8'-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-6'-(metylsulfonyl)-1',4'-đihydro-3'H-spiro[xyclopentan-1,2'-quinoxalin]-3'-on	 R ¹ cùng với R ²		Ví dụ 58
60	(3S)-3-isopropyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-7-(metylsulfonyl)-3,4-đihydroquinoxalin-2(1H)-on		H	Ví dụ 58
61	(3R)-3-isopropyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-7-(metylsulfonyl)-3,4-đihydroquinoxalin-2(1H)-on		H	Ví dụ 58
62	8'-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-6'-(metylsulfonyl)-1',4'-đihydro-3'H-spiro[xyclobutan-1,2'-quinoxalin]-3'-on	 R ¹ cùng với R ²		Ví dụ 58

Ví dụ 63. 4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on

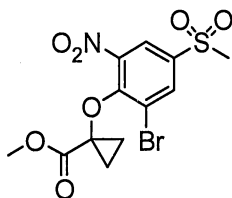


Bước 1. 1-bromo-2-flo-5-(metylsulfonyl)-3-nitrobenzen



Axit nitric (0,42ml, 10.mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 1-flo-4-(metylsulfonyl)-2-nitrobenzen (2g, 9mmol) trong axit sulfuric (10ml) và brom (1g, 9mmol) và phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến 80°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và rót lên nước đá. Lớp nước được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng Na₂S₂O₃ bão hòa, nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô để tạo ra thô nguyên liệu. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để thu được 1-bromo-2-flo-5-(metylsulfonyl)-3-nitrobenzen ở dạng rắn màu trắng (0,80g, 30%).

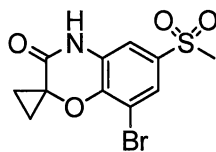
Bước 2. Metyl 1-[2-bromo-4-(metylsulfonyl)-6-nitrophenoxyl]xyclopropanecarboxylat



Natri hydrua trong dầu khoáng (110mg, 4,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 1-hydroxyxyclopropanecarboxylat (100mg, 0,8mmol) trong N,N-đimetylformamit (20ml) ở 0°C. Sau 5 phút, 1-bromo-2-flo-5-(metylsulfonyl)-3-nitrobenzen (250mg, 0,84mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng MeOH (3ml) và phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô để tạo ra nguyên liệu thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra metyl 1-[2-bromo-4-(metylsulfonyl)-6-nitrophenoxyl]xyclopropanecarboxylat ở dạng dầu màu vàng (0,10g,

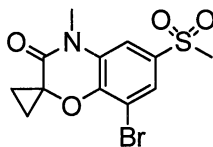
67%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{12}H_{13}BrNO_7S$ $(M+H)^+$: $m/z = 394,0$ $396,0$; theo thử nghiệm: $394,0$, $395,9$.

Bước 3. 8-bromo-6-(metylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on



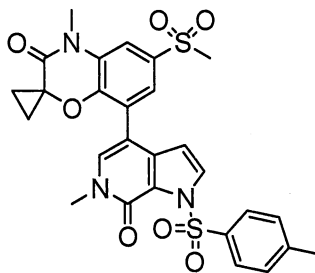
Bột sắt (500mg, 8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 1-[2-bromo-4-(metylsulfonyl)-6-nitrophenoxy]xyclopropanecarboxylat (700mg, 2mmol) trong axit axetic (40ml) mà được loại bỏ khí bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở $60^{\circ}C$ trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat, lọc và cô. Cặn được phân chia vào etyl axetat và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra nguyên liệu thô ở dạng rắn (0,50g, 90%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{11}H_{11}BrNO_4S$ $(M+H)^+$: $m/z = 331,9$, $333,9$; theo thử nghiệm: $331,9$, $333,8$.

Bước 4. 8-bromo-4-metyl-6-(metylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on



Natri hydrua trong dầu khoáng (30. mg, 1,3mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 8-bromo-6-(metylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on (280mg, 0,84mmol) trong N,N-đimetylformamit (50ml) ở $0^{\circ}C$. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 20 phút và metyl iodua (63μl, 1,0mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng metanol và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra nguyên liệu thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 8-bromo-4-metyl-6-(metylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on ở dạng bán rắn (0,286g, 96%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{12}H_{13}BrNO_4S$ $(M+H)^+$: $m/z = 346,1$ và $348,1$; theo thử nghiệm: $346,1$, $348,1$.

Bước 5. 4-metyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl}-6-(metylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on

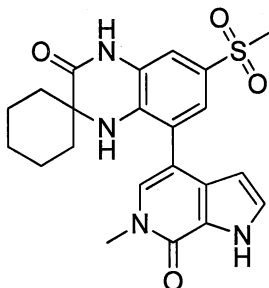


8-bromo-4-metyl-6-(metylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on (260mg, 0,75mmol) và 6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)-1,6-dihiđro-7H-pyrol[2,3-c]pyriđin-7-on (390mg, 0,90mmol) được hòa tan trong 1,4-diioxan (40ml) với xezi florua (300mg, 2mmol) trong nước (10ml) và phản ứng được loại bỏ khí bằng nitơ. Chất xúc tác 4-(đi-*tert*-butylphosphino)-*N,N*-đimetylanilin-điclopalađi (theo tỷ lệ 2:1) (200mg, 0,2mmol) được bổ sung vào, đã được loại bỏ khí bằng nitơ và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô để tạo ra nguyên liệu thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 4-metyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihiđro-1H-pyrol[2,3-c]pyriđin-4-yl}-6-(metylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on ở dạng cặn rắn (0,27g, 63%). Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₇H₂₆N₃O₇S₂ (M+H)⁺: m/z = 568,1; theo thử nghiệm: 568,1.

Bước 6. 4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihiđro-1H-pyrol[2,3-c]pyriđin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on

1,0M natri hiđroxit trong nước (2ml, 2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-metyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihiđro-1H-pyrol[2,3-c]pyriđin-4-yl}-6-(metylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on trong etanol (6ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm được tinh chế mà không cần được xử lý theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-19 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đậm đến độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,12g, 39%). ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,09 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,32 – 1,25 (m, 2H), 1,16 – 1,10 (m, 2H). Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₀H₂₀N₃O₅S (M+H)⁺: m/z = 414,1; theo thử nghiệm: 414,1.

Ví dụ 64. 8'-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6'-(metylsulfonyl)-1',4'-đihydro-3'H-spiro[xyclohexan-1,2'-quinoxalin]-3'-on

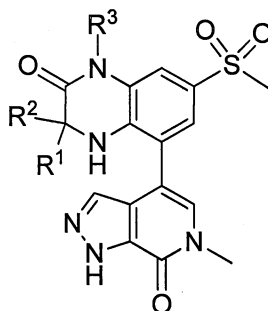


Hợp chất theo Ví dụ 64 được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự mà được áp dụng để tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 58 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (5mg, 10%). LCMS theo thử nghiệm $(M+H)^+ = 441,2$.

Các ví dụ 65 đến 66

Các hợp chất theo các ví dụ 65 đến 66 và các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 10 dưới đây.

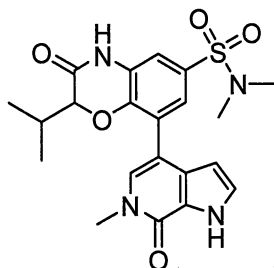
Bảng 10



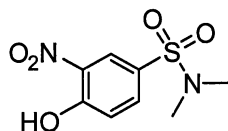
Ví dụ số	Tên	R ¹	R ²	R ³	Quy trình tổng hợp
65	8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on	 R ¹ cùng với R ²		H	Ví dụ 57, 26

66	4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl) spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on	 R ¹ cùng với R ²	CH ₃ -	Ví dụ 57, 26, 8
----	--	---	-------------------	-----------------

Ví dụ 67. 2-isopropyl-N,N-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrazolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamit

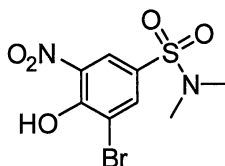


Bước 1. 4-hydroxy-N,N-dimetyl-3-nitrobenzensulfonamit



2,0M dimetylamin trong THF (0,2ml, 0,4mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-hydroxy-3-nitrobenzensulfonyl clorua (100mg, 0,4mmol) (do Matrix cung cấp, mã sản phẩm #084425) và 4-N,N-dimetylaminopyridin (50mg, 0,4mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm sau đó được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch HCl 1N. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra 4-hydroxy-N,N-dimetyl-3-nitrobenzensulfonamit thô ở dạng rắn (90mg, 90%). Tính theo phương pháp LCMS cho C₈H₁₁N₂O₅S (M+H)⁺: m/z = 247,1; theo thử nghiệm = 247,0.

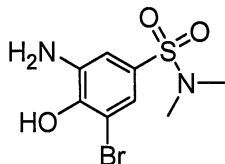
Bước 2. 3-bromo-4-hydroxy-N,N-dimetyl-5-nitrobenzensulfonamit



Brom (10μl, 0,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-hydroxy-N,N-dimetyl-3-nitrobenzensulfonamit (50mg, 0,2mmol) trong axit axetic (2ml) và sắt clorua (7mg, 0,04mmol) trong nước (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng sau đó được phân bố giữa dung dịch NaHCO₃ bão hòa và etyl axetat. Các lớp hữu

cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra 3-bromo-4-hydroxy-*N,N*-dimethyl-5-nitrobenzensulfonamid thô (60mg, 80%) ở dạng thủy tinh. Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 325,1, 327,1$; theo thử nghiệm = 324,9, 326,9.

Bước 3. 3-amino-5-bromo-4-hydroxy-*N,N*-dimethylbenzensulfonamid

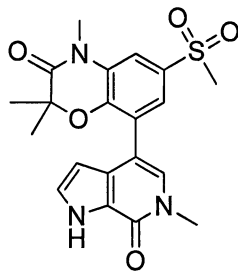


Niken Raney (25mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-bromo-4-hydroxy-*N,N*-dimethyl-5-nitrobenzensulfonamid (50mg, 0,2mmol) trong etanol (5ml) trong chai lắc Parr. Hỗn hợp này được loại bỏ khí bằng nitơ và nạp đến áp suất 30psi hydro (206,84kPa). Hỗn hợp này được lắc trong thời gian 2 giờ, lọc, và cô để tạo ra 3-amino-5-bromo-4-hydroxy-*N,N*-dimethylbenzensulfonamid thô ở dạng dầu màu vàng (40mg, 90%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 295,1, 297,1$; theo thử nghiệm = 295,0, 297,0.

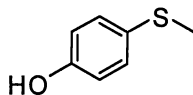
Bước 4. 2-isopropyl-*N,N*-dimethyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamid

Sản phẩm thô được điều chế bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng sử dụng 3-amino-5-bromo-4-hydroxy-*N,N*-dimethylbenzensulfonamid thu được theo bước 3. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH bằng 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (4mg, 40%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 445,1$; theo thử nghiệm = 445,2. ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,1 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,16 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,4 (d, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,3-2,2 (m, 1H), 0,80 (dd, 6H).

Ví dụ 75. 2,2,4-trimethyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(methylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

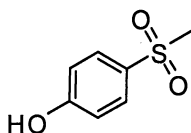


Bước 1. 4-(methylthio)phenol



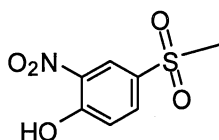
4-Mercaptophenol (0,5g, 4mmol) (do Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #559938-5) được hòa tan trong axeton (10,0ml), sau đó kali cacbonat (0,684g, 4,95mmol) và iodometan (0,396ml, 4,95mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, pha loãng bằng etyl axetat, và lọc. Lọc hữu cơ được cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 4-(methylthio)phenol ở dạng dầu trong mà kết tinh khi để yên (0,55g, 80%).

Bước 2. 4-(metylsulfonyl)phenol



Oxon (0,99g, 6,5mmol) (do Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #22803-6) được bổ sung thành nhiều phần vào dung dịch chứa 4-(methylthio)phenol (0,50g, 3,2mmol) trong etanol (10,0ml) và nước (10,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 18 giờ, sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô trong chân không để tạo ra 4-(metylsulfonyl)phenol ở dạng bán rắn (0,60g, 96%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_7H_9O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 173,0$; theo thử nghiệm: 173,0.

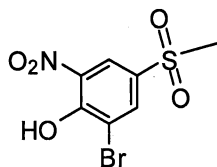
Bước 3. 4-(metylsulfonyl)-2-nitrophenol



Axit nitric (0,1ml, 3mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-(metylsulfonyl)phenol (0,5g, 3mmol) trong axit axetic (9ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến

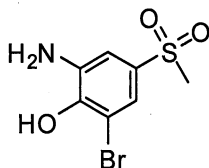
80°C trong thời gian 3 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa ethyl axetat và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được kết tinh ra khỏi ethyl ete để tạo ra 4-(metylsulfonyl)-2-nitrophenol ở dạng rắn màu vàng nhạt (0,59g, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 218,1$; theo thử nghiệm: 218,0.

Bước 4. 2-bromo-4-(metylsulfonyl)-6-nitrophenol



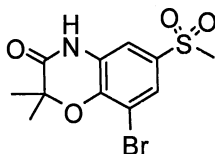
Brom (0,41g, 2,6mmol) trong axit axetic (5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(metylsulfonyl)-2-nitrophenol (0,63g, 2mmol) trong axit axetic (20ml) và sắt clorua (0,08g, 0,5mmol) trong nước (0,3ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (70ml), tạo ra huyền phù đặc. Các chất rắn được gom, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra 2-bromo-4-(metylsulfonyl)-6-nitrophenol ở dạng bột màu trắng đục (0,75g, 80%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrNO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 295,9, 297,9$; theo thử nghiệm: 296,0, 298,0.

Bước 5. 2-amino-6-bromo-4-(metylsulfonyl)phenol



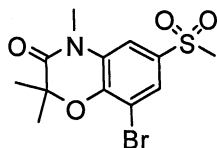
2-bromo-4-(metylsulfonyl)-6-nitrophenol (0,20g, 0,64mmol) được hòa tan trong etanol (7,0ml, 120mmol), được loại bỏ khí bằng nitơ, và sau đó niken Raney (75mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro nguyên tử trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được gạn ra khỏi các chất rắn và cô trong chân không để tạo ra 2-amino-6-bromo-4-(metylsulfonyl)phenol ở dạng thủy tinh (0,19g, 95%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrNO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 266,1, 268,1$; theo thử nghiệm: 266,0, 268,0.

Bước 6. 8-bromo-2,2-đimethyl-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



2-bromo-2-metyl-propanoyl bromua (0,41ml, 3,4mmol) (do Aldrich cung cấp, mã sản phẩm #252271) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 2-amino-6-bromo-4-(metylsulfonyl)phenol (0,75g, 2,8mmol) trong axetonitril (49,7ml) và kali cacbonat (1,6g, 11mmol) trong nước (16ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ và làm tăng nhiệt độ đến 80°C trong bể dầu để đóng vòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ trong thời gian 18 giờ và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra dầu màu tối. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 8-bromo-2,2-đimetyl-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on ở dạng rắn (0,84g, 89%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{11}H_{13}BrNO_4S$ (M+H)⁺: m/z = 334,1, 336,1; theo thử nghiệm: 334,0, 336,0.

Bước 7. 8-bromo-2,2,4-trimetyl-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



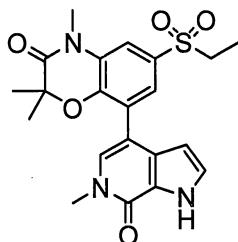
Natri hydrua (0,12g, 2,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 8-bromo-2,2-đimetyl-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (0,82g, 2,4mmol) trong N,N-đimetylformamit (23,4ml) trong khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút và metyl iodua (0,30ml, 4,9mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra 8-bromo-2,2,4-trimetyl-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on ở dạng rắn (0,83g, 97%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{12}H_{15}BrNO_4S$ (M+H)⁺: m/z = 348,1, 350,1; theo thử nghiệm: 348,0, 350,0.

Bước 8. 2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

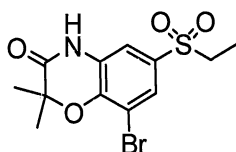
Bằng cách áp dụng điều kiện của các phương pháp tương tự theo Ví dụ 9, nhưng bằng cách sử dụng 8-bromo-2,2,4-trimetyl-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on thu được theo bước 7, sản phẩm thô được điều chế. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm ở độ pH bằng 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục (25mg, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{22}N_3O_5S$ (M+H)⁺: m/z = 416,1; theo thử nghiệm là 416,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,11 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d,

$J = 2,7$ Hz, 2H), 6,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

Ví dụ 76. 6-(ethylsulfonyl)-2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

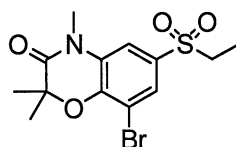


Bước 1. 8-bromo-6-(ethylsulfonyl)-2,2-đimetyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Kali cacbonat (200mg, 1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-amino-6-bromo-4-(ethylsulfonyl)phenol (180mg, 0,64mmol) từ Ví dụ 51, Bước 5, trong axetonitril (2ml) và etyl este của axit 2-bromo-2-metyl-propanoic (520mg, 2,7mmol). Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô và tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để tạo ra 8-bromo-6-(ethylsulfonyl)-2,2-đimetyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on ở dạng rắn màu trắng (124mg, 54%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrNO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: $m/z = 348,1, 350,1$; theo thử nghiệm: 347,8, 349,9.

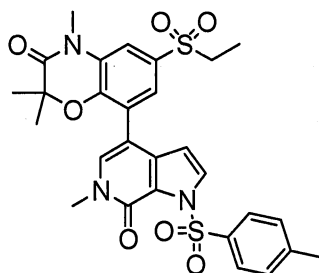
Bước 2. 8-bromo-6-(ethylsulfonyl)-2,2,4-trimetyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Natri hydrua trong dầu khoáng (19mg, 0,78mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 8-bromo-6-(ethylsulfonyl)-2,2-đimetyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (180mg, 0,52mmol) trong N,N-đimetylformamit (30ml) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 20 phút và metyl iodua (39 μl , 0,62mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng MeOH và phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô để tạo ra 8-bromo-6-(ethylsulfonyl)-2,2,4-trimetyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on thô ở dạng bột (280mg, 96%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrNO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: $m/z = 362,0, 364,0$; theo thử nghiệm: 362,0,

364,0.

Bước 3. 6-(etylsulfonyl)-2,2,4-trimetyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đi-hydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



8-bromo-6-(etylsulfonyl)-2,2,4-trimetyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (200mg, 0,6mmol) và 6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1,6-đihydro-7H-pyrolo[2,3-c]pyridin-7-on (280mg, 0,66mmol) được hòa tan trong 1,4-đioxan (30ml) với xezi florua (200mg, 2mmol) trong nước (10ml) và loại bỏ khí bằng nito. Chất xúc tác 4-(đi-*tert*-butylphosphino)-*N,N*-đimetylanilin-điclopaladi (theo tỷ lệ 2:1) (100mg, 0,2mmol) được bổ sung vào, loại bỏ khí bằng N₂ và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước, nước muối và làm khô trên MgSO₄, sau đó được lọc và cô để tạo ra nguyên liệu thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan : etyl axetat để thu được 6-(etylsulfonyl)-2,2,4-trimetyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on ở dạng thủy tinh (200mg, 60%). Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₈H₃₀N₃O₇S₂ (M+H)⁺: m/z = 584,1; theo thử nghiệm: 584,2.

Bước 4. 6-(etylsulfonyl)-2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

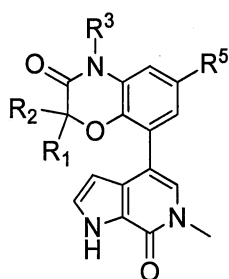
1,0M natri hydroxit trong nước (1ml, 1mmol) được bổ sung vào dung dịch để thu được 6-(etylsulfonyl)-2,2,4-trimetyl-8-{6-metyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on trong etanol (4ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ, được để giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế mà không xử lý trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước : axetonitril được đệm đến độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (110mg, 50%). ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,12 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 6,13 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H),

3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,34 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{24}N_3O_5S$ (M+H)⁺: $m/z = 430,1$; theo thử nghiệm: 430,1.

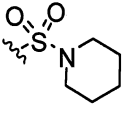
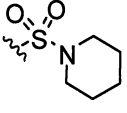
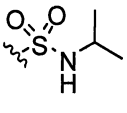
Các ví dụ 68 đến 83

Các hợp chất theo các ví dụ 68 đến 83 và các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 11 dưới đây.

Bảng 11



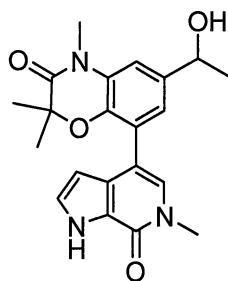
Ví dụ số	Tên	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	Quy trình tổng hợp
68	2-isopropyl-N-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]-pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamit	<i>i</i> -Prop	H	H		Ví dụ 67
69	N,N,2,2,4-pentametyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]-pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamit	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		Ví dụ 67, 8
70	N,N,2,2-tetrametyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamit	CH ₃ -	CH ₃ -	H		Ví dụ 67
71	2-isopropyl-N,N,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamit	<i>i</i> -Prop	H	CH ₃ -		Ví dụ 67, 8

72	2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(piperidin-1-ylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	CH ₃ -	CH ₃ -	H		Ví dụ 67
73	2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(piperidin-1-ylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		Ví dụ 67, 8
74	N-isopropyl-2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamid	CH ₃ -	CH ₃ -	H		Ví dụ 67
75	2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		Ví dụ 75
76	6-(etylsulfonyl)-2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		Ví dụ 76
77	6-(isopropylsulfonyl)-2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		Ví dụ 51, 8
78	6-(etylsulfonyl)-2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	CH ₃ -	CH ₃ -	H		Ví dụ 51
79	6-(isopropylsulfonyl)-2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	CH ₃ -	CH ₃ -	H		Ví dụ 51

80	6-axetyl-2,2-đimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]-pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	CH ₃ -	CH ₃ -	H		Ví dụ 9
81	6-(1-hydroxyetyl)-2,2-đimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	CH ₃ -	CH ₃ -	H		Ví dụ 80, 50
82	6-axetyl-2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		Ví dụ 9, 8
83	6-(1-hydroxyetyl)-2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		Ví dụ 82, 50

Ví dụ 83A. 6-(1-hydroxyetyl)-2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (Chất đồng phân đối ảnh 1)

Ví dụ 83B. 6-(1-hydroxyetyl)-2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-đihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (Chất đồng phân đối ảnh 2)



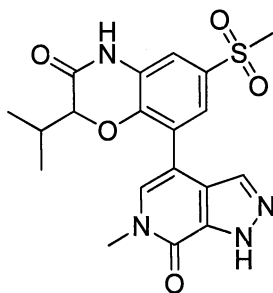
Các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo Ví dụ 83 được tách theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng điều chế bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Cột: Phenomenex Lux Cellulose C-2, 5 μ m, 21, 2x250mm; Pha động: 60% EtOH/hexan, điều kiện gradien: đẳng dung môi ở 18ml/phút, nạp: 9,0mg ở 900 μ l, thời gian chạy: 11 phút; các pic thời gian lưu: 6,4 phút và 8,5 phút.

Ví dụ 83A, Pic 1 (6,4 phút) Tính theo phương pháp LCMS cho C₂₁H₂₄N₃O₄ (M+H)⁺: m/z

= 382,1; theo thử nghiệm: 382,1. ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,99 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,08 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,77 – 4,60 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,27 (s, 6H).

Ví dụ 83B, Pic 2 (8,5 phút) Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 382,1; theo thử nghiệm: 382,1. ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,99 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,08 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,77 – 4,60 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,27 (s, 6H).

Ví dụ 84. 2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihiđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on



Hợp chất theo Ví dụ 84 được tổng hợp theo quy trình thử nghiệm tương tự mà được sử dụng cho quy trình tổng hợp các hợp chất theo ví dụ 44 và ví dụ 26 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (12mg, 20%). LCMS theo thử nghiệm ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 417,1. ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,06 (s, 1H), 7,86 (bs, 1H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,33 – 2,17 (m, 1H), 0,78 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,72 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Dữ liệu phân tích

Dữ liệu ^1H NMR (quang phổ kế Varian Inova 500, quang phổ kế Mercury 400, hoặc quang phổ kế Varian (hoặc Mercury) 300) và dữ liệu phổ khối LCMS (MS) đối với các hợp chất theo các ví dụ từ 2 đến 4, từ 13 đến 16, từ 23 đến 24, từ 33 đến 34, từ 40 đến 41, từ 45 đến 49, từ 52 đến 56, từ 59 đến 62, từ 65 đến 66, và từ 68 đến 83 được nêu dưới đây trong Bảng 12.

Bảng 12

Ví dụ số	MS [$\text{M}+\text{H}$] $^+$	Phổ ^1H NMR
2	338,1	^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,01 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,08 – 6,92 (m, 2H), 6,91 – 6,81 (m, 1H), 6,17 (bs, 1H), 4,39 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,21 (dd, $J = 11,3, 6,4$ Hz, 1H), 0,81 (dd, $J = 7,7$ Hz, 6H).
3	310,0	^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,98 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 – 6,95 (m, 2H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,68 (q, J

		= 6,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).
4	324,1	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11,98 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,26 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06 – 6,96 (m, 2H), 6,90 (q, $J = 4,7, 4,1$ Hz, 1H), 6,20 – 6,11 (m, 1H), 4,50 (dd, $J = 8,0, 4,2$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 0,79 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
13	425,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 – 7,13 (m, 3H), 6,65 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,26 – 6,12 (m, 1H), 4,61 – 4,37 (m, 2H), 4,35 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,16 (dd, $J = 12,0, 6,7$ Hz, 1H), 0,81 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).
14	508,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,04 (s, 1H), 7,28 (dd, $J = 6,1, 3,3$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,08 – 4,90 (m, 1H), 4,86 – 4,67 (m, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,27 – 4,12 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,51 – 3,38 (m, 4H), 3,21 – 3,06 (m, 1H), 3,06 – 2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,20 – 2,04 (m, 1H), 0,81 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).
15	459,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,05 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,49 – 5,22 (m, 2H), 4,58 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,35 – 2,15 (m, 1H), 0,82 (dd, $J = 6,9$ Hz, 6H).
16	410,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,02 (s, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,64 – 4,49 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,78 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,71 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).
23	366,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11,69 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 6,21 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 0,88 – 0,73 (m, 1H), 0,28 – 0,14 (m, 1H), 0,12 – 0,03 (m, 1H), 0,03 – -0,06 (m, 2H).
24	402,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11,93 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 4H), 7,13 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,49 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).
33	451,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,04 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,23 – 6,12 (m, 1H), 4,49 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,63 – 3,55 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,54 – 3,45 (m, 4H), 2,29 – 2,17 (m, 1H), 0,81 (dd, 6H).
34	409,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,04 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,17 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 2,29 – 2,17 (m, 1H), 0,87 – 0,75 (m, 6H).
40	409,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,02 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,33 (t, $J = 5,8$

		Hz, 1H), 7,27 (t, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,35 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,19 (dd, $J=11,1, 6,8$ Hz, 1H), 1,83 (s, 3H), 0,81 (dd, $J=13,7, 6,8$ Hz, 6H).
41	381,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,02 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 6,18 (t, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,28 – 2,13 (m, 1H), 0,79 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).
45	402,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 10,97 (bs, 1H), 7,55 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,17 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).
46	450,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11,99 (s, 1H), 11,29 (bs, 1H), 7,49 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 5H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,17 (s, 3H).
47	430,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,06 (s, 1H), 7,58 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 0,73 (dd, $J=6,7, 4,8$ Hz, 6H).
48	418,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 7,55 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,30 (t, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J=9,3, 3,4$ Hz, 1H), 4,51 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,36 – 3,28 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,12 – 1,95 (m, 1H), 1,87 – 1,70 (m, 1H).
49	380,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 7,61 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (t, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,15 (s, 0H), 4,51 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,24 – 2,09 (m, 1H), 0,75 (dd, $J=6,8, 3,1$ Hz, 6H).
52	444,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,05 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 7,36 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (dd, $J=5,0, 2,5$ Hz, 2H), 6,12 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,39 – 3,29 (m, 1H), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 1,12 (d, $J=6,7$ Hz, 6H), 0,76 (dd, $J=6,8, 4,4$ Hz, 6H).
53	470,2	
54	444,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,06 (s, 1H), 7,58 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,08 – 3,90 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 1,15 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,72 (dd, $J=6,8$ Hz, 6H).
55	444,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 7,58 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,65 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,36 – 3,31 (m, 1H), 2,34 – 2,17 (m, 1H), 1,14 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,79 (dd, $J=6,5$ Hz, 6H).
56	458,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,07 (s, 1H), 7,50 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,41

		(d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 1,15 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 0,75 (dd, $J=7,3$ Hz, 6H).
59	427,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,07 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,02 – 1,88 (m, 2H), 1,65 – 1,44 (m, 6H).
60	415,1	
61	415,1	
62	413,1	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 7,29 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,02 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,43 (t, $J=9,4$ Hz, 2H), 2,15 (q, $J=9,9$ Hz, 2H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 1H).
65	401,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,49 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,26 – 1,18 (m, 2H), 1,06 – 0,97 (m, 2H).
66	415,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,27 – 1,19 (m, 2H), 1,08 – 0,99 (m, 2H).
68	431,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,29 (s, 2H), 7,25 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,18 – 6,08 (m, 1H), 4,4-4,3(m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 0,76 (dd, $J=9,1, 7,0$ Hz, 6H).
69	445,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,13 (s, 1H), 7,43 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,11 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,66 (s, 6H), 1,39 (s, 6H).
70	431,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,63 (s, 6H), 1,39 (s, 6H).
71	459,1	
72	471,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,05 (s, 1H), 7,24 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,07 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,84 (bs, 4H), 1,54 – 1,30 (m, 6H), 1,27 (s, 6H).
73	485,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 7,37 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=2,8$ Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,05 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,89 (bs, 4H), 1,55 – 1,36 (m, 6H), 1,34 (s, 6H).
74	445,2	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,30 (s, 1H), 7,25 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,08 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,90 (d, $J=6,5$ Hz, 6H).
75	416,1	^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 7,63 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=2,7$ Hz, 2H), 6,15 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 3,56 (s,

		3H), 3,40 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).
76	430,1	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,12 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 2H), 6,13 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,34 (q, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H).
77	444,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,11 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 6,11 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,40 (s, 6H), 1,21 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H).
78	416,1	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,13 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,27 (q, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H).
79	430,1	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 6,13 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,37 (s, 6H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H).
80	366,2	
81	368,2	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,02 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 6,20 – 6,09 (m, 1H), 5,14 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 4,73 – 4,56 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,38 – 1,25 (m, 9H).
82	380,2	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,08 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).
83	382,2	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,99 (s, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,08 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 5,14 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 4,77 – 4,60 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H).

Ví dụ A1: Thử nghiệm BRD4 AlphaScreen™

Thử nghiệm BRD4 AlphaScreen™

Thử nghiệm BRD4-BD1 và BRD4-BD2 được thực hiện trong đĩa polystyren trắng loại 384 lỗ với thể tích cuối cùng 40μl đối với BD1 và 60μl đối với BD2. Trước hết, các chất ức chế được pha loãng theo bậc trong DMSO và bổ sung vào các lỗ của đĩa này trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác vào. Nồng độ DMSO cuối cùng trong thử nghiệm này là 1,25% (BD1) và 0,83% (BD2). Các thử nghiệm này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong dung dịch đệm thử nghiệm (50mM Tris-HCl, độ pH=7,5, 0,01% Tween-20, 0,01% BSA, 5mM DTT), chứa 50nM pepit histon H4 đã được tetra-axetyl hóa và đã được đánh dấu bằng Biotin (H4Ac4) và protein BRD4-BD1 hoặc BRD4-BD2 ở nồng độ thấp hơn 1nM. Hỗn hợp thử nghiệm được ủ trong thời gian 75 phút, tiếp theo là bổ sung 20μl dung dịch đệm thử nghiệm có bổ sung hạt thể cho Streptavidin (PerkinElmer 6760002) và hạt thể nhận GSH (PerkinElmer-AL109C) vào ở nồng độ

cuối cùng nằm trong khoảng từ 2µg/ml đến 4µg/ml trong điều kiện ánh sáng giảm. Sau khi bịt kín đĩa, đĩa này được ủ trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 75 phút trước khi đọc trên đầu đọc đĩa PheraStar FS (BMG Labtech). IC₅₀ được xác định bằng cách khớp đường cong phần trăm hoạt tính đối chứng so với log của nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 5.0.

Dữ liệu IC₅₀ đối với các ví dụ được thể hiện trong Bảng 13 như được xác định theo Thử nghiệm A1 (biểu tượng cột: + để chỉ $\leq 100\text{nM}$; ++ để chỉ $>100\text{nM}$ và $\leq 1000\text{nM}$; +++ để chỉ $>1000\text{nM}$ và $\leq 10.000\text{nM}$).

Bảng 13

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của BRD4-BD1	IC ₅₀ (nM) của BRD4-BD2
1	+	+
2	+	+
3	++	+
4	++	+
5	++	+
6	+	+
7	+	+
8	++	+
9	+	+
9A	+	+
9B	+	+
10	+	+
11	++	++
12	++	+
13	++	+
14	++	+
15	+	+
16	++	+
17	++	+
18	++	+
19	++	+
20	+	+
21	++	+
22	++	+

23	+	+
24	+	+
24A	+	+
24B	+	+
25	+	+
26	+	+
27	+	+
28	++	+
29	+	+
30	+	+
31	+	+
32	++	+
33	+	+
34	+	+
35	+	+
35A	+	+
35B	+	+
36	+	+
37	+	+
38	++	+
39	+	+
40	+	+
41	+	+
42	+	+
42A	+	+
42B	+	+
43	++	+
44	+	+
44A	+	+
44B	+	+
45	+	+
46	+	+
47	+	+
47A	+	+
47B	+	+
48	+	+

49	+	+
50	+	+
51	+	+
52	+	+
53	+	+
54	+	+
55	+	+
56	+	+
57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	+	+
61	+	+
62	+	+
63	+	+
64	+	+
65	+	+
66	+	+
67	+	+
68	+	+
69	+	+
70	+	+
71	+	+
72	+	+
73	+	+
74	+	+
75	+	+
76	+	+
77	+	+
78	+	+
79	+	+
80	+	+
81	+	+
82	+	+
83	+	+
83A	+	+

83B	+	+
84	+	+

Ví dụ B1: Thử nghiệm sức sống của tế bào KMS.12.BM

Dòng tế bào KMS.12.BM (u tủy của người) được mua từ JCRB (Osaka, Nhật bản) và được duy trì trong RPMI với môi trường nuôi cấy 10% FBS. Để đo hoạt tính độc đối với tế bào của các hợp chất thông qua định lượng ATP, các tế bào KMS.12.BM được cấy vào môi trường nuôi cấy RPMI ở mật độ 5000 tế bào / lỗ/ trong 100 μ l trong đĩa nuôi cấy mô màu đen trong có 96 lỗ (Greiner-bio-one thông qua VWR, NJ), khi có hoặc không có các hợp chất thử nghiệm trong một khoảng nồng độ. Sau 3 ngày, 100ml tác nhân nuôi cấy tế bào Cell Titer-GLO Luminescent (Promega, Madison, WI) được bổ sung vào từng lỗ trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng để làm ổn định tín hiệu phát quang. Cách này xác định số lượng tế bào sống trong môi trường nuôi cấy trên cơ sở định lượng của sự có mặt ATP, mà phát tín hiệu về sự có mặt của các tế bào có hoạt tính chuyển hóa. Mức độ phát quang được đo bằng Top Count 384 (Packard Bioscience thông qua Perkin Elmer, Boston, MA). Mức độ ức chế hợp chất được xác định so với các tế bào nuôi cấy không có thuốc và IC₅₀ được thông báo theo nồng độ của hợp chất cần thiết để làm chết 50% tế bào. Dữ liệu IC₅₀ đối với các ví dụ được thể hiện trong Bảng 14 như được xác định theo Thử nghiệm B1 (biểu tượng cột: + để chỉ $\leq 1000\text{nM}$; ++ để chỉ $>1000\text{nM}$ và $\leq 10,000\text{nM}$; NA cho thấy rằng dữ liệu không xác định).

Bảng 14

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) theo KMS.12.BM
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
9A	+
9B	+
10	+
11	không xác định

12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	++
23	++
24	+
24A	+
24B	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
35A	+
35B	+
36	+
37	+
38	không xác định
39	không xác định
40	+
41	+
42	+
42A	+

42B	+
43	không xác định
44	+
44A	+
44B	+
45	+
46	+
47	+
47A	+
47B	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+

74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
83A	+
83B	+
84	+

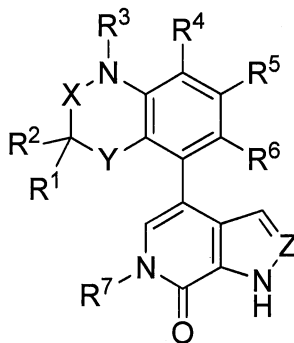
Ví dụ C1: Thử nghiệm KMS.12.BM C-myc ELISA

Dòng tế bào KMS.12.BM (u tủy của người) được mua từ JCRB (Osaka, Nhật bản) và được duy trì trong RPMI với môi trường nuôi cấy 10% FBS. Để đo hoạt tính ức chế C-myc của các hợp chất, các tế bào KMS.12.BM được cấy vào môi trường nuôi cấy RPMI ở mật độ 75000 tế bào / lỗ/ trong 200 μ l vào trong đĩa nuôi cấy mô đáy phẳng polystyren loại 96 lỗ (do Corning thông qua VWR cung cấp), khi có hoặc không có các hợp chất thử nghiệm trong một khoảng nồng độ. Sau 2 giờ, tế bào kết viên và được phân giải bằng dung dịch đệm chiết xuất tế bào (do BioSource, Carlsbad, CA cung cấp) với sự có mặt của các chất ức chế proteaza (do Life Technologies, Grand Island, NY và Sigma, St Louis, MO cung cấp). Các dịch phân giải đã được làm trong được thử trong ELISA thương mại C-myc (do Life Technologies, Grand Island, NY cung cấp). Mức độ ức chế hợp chất được xác định so với các tế bào được nuôi cấy không có thuốc và IC₅₀ được thông báo theo nồng độ của hợp chất cần thiết để ức chế 50% C-myc.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ thấy các cải biến khác nhau của giải pháp theo sáng chế, ngoài các cải biến đã được bộc lộ trong bản mô tả này, từ phần mô tả trên. Các cải biến này cũng được dự tính đến trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mọi viện dẫn, bao gồm tất cả các bằng độc quyền sáng chế, các đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế, và các công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế được nêu trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối được dùng của nó, trong đó:

X là C=O hoặc CR⁸R⁹;

Y là O, hoặc NR¹⁰;

Z là CH hoặc N;

R¹ và R² độc lập được chọn từ H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, Cy¹, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, và S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A;

hoặc R¹ và R² cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A;

R³ là H hoặc C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, và S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R⁴ là H;

R⁵ là H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, Cy², CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, hoặc

$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^B ;

R^6 là H;

R^7 là C_{1-4} alkyl;

mỗi R^8 và R^9 là H;

R^{10} là H;

mỗi nhóm R^A độc lập được chọn từ Cy^1 , halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

mỗi nhóm R^B độc lập được chọn từ Cy^2 , halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

mỗi nhóm Cy độc lập được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^C ;

mỗi nhóm R^C độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

mỗi nhóm Cy^1 độc lập được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^D ;

mỗi nhóm R^D độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6}

haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, và S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, và S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

mỗi nhóm Cy² độc lập được chọn từ C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^E;

mỗi nhóm R^E độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

mỗi nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng

1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^{c1} và R^{d1} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^{c2} và R^{d2} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

$(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^{c4} và R^{d4} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc R^{c5} và R^{d5} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy; và

mỗi nhóm R^{e1} , R^{e2} , R^{e4} , và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và CN.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là C=O.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là CR^8R^9 .

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là O.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là NR^{10} .

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là CH.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là N.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và Cy^1 , trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A ;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A .

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halo, và trong đó C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-6} xycloalkyl.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, cyclopentyl, pyran-4-yl, phenyl, pyridin-2-yl, 2-clo-4-phenyl, và 2-hydroxyethyl.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, hoặc cyclohexyl.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó một trong số R^1 và R^2 là H và gốc còn lại không là H.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 là C_{1-6} alkyl.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 là methyl.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, và $C(=O)OR^{a2}$.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, methyl, ethyl, hoặc propyl, trong đó methyl tùy ý được thế bằng cyclopropyl, pyridinyl, - $C(=O)NHCH_3$, - $C(=O)NH(4\text{-methylpiperazin-1-yl})$, hoặc - $C(=O)OH$.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là methyl.

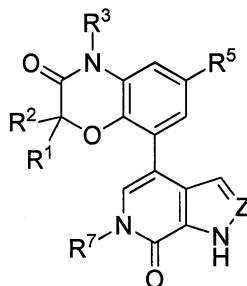
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, hoặc $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^B .

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là H, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 2-furyl, CN, NO₂, metoxy, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(CH₃), -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)-(morpholin-4-yl), -C(=O)CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂(CH₂CH₃), -CH₂NHC(=O)CH₃, -CH(OH)CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂-(isopropyl), -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NH(CH₃), -SO₂-NH(isopropyl), hoặc -SO₂-(piperidin-1-yl).

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là S(O)₂R^{b4}.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 là metyl.

22. Hợp chất theo điểm 1 có Công thức IIa:



IIa

hoặc muối được dụng của nó.

23. Hợp chất theo điểm 22, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là CH.

24. Hợp chất theo điểm 22, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là N.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 24, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, và Cy¹, trong đó C₁₋₆ alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 24, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halo, và trong đó C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-6} xycloalkyl.

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 24, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, metyl, etyl, propyl, xyclopropyl, xyclopentyl, pyran-4-yl, phenyl, pyridin-2-yl, 2-clo-4-phenyl, và 2-hydroxyetyl.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 24, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 24, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl.

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 24, hoặc muối được dụng của nó, trong đó một trong số R^1 và R^2 là H và gốc còn lại không là H.

31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 24, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 là C_{1-6} alkyl.

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 24, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 là metyl.

33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 22 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, và $C(=O)OR^{a2}$.

34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, metyl, etyl, hoặc propyl, trong đó metyl tùy ý được thế bằng xyclopropyl, pyridinyl, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH(4\text{-methylpiperazin-1-yl})$, hoặc $-C(=O)OH$.

35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là methyl.

36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là ethyl.

37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 36, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, hoặc $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^B .

38. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 36, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là H, 1-methyl-1H-pyrazol-4-yl, 2-furyl, CN, NO_2 , metoxy, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)-(morpholin-4-yl)$, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2-(isopropyl)$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2-NH(isopropyl)$, hoặc $-SO_2-(piperidin-1-yl)$.

39. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 36, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là $S(O)_2R^{b4}$.

40. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 36, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là $S(O)_2CH_3$.

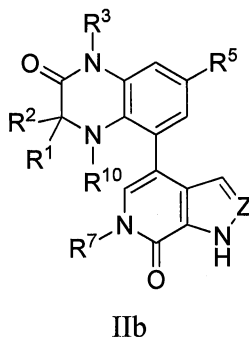
41. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 36, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là $S(O)_2CH_2CH_3$.

42. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 36, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là $-C(=O)NH_2$.

43. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 36, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là $-CH_2OCH_3$.

44. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 43, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 là methyl.

45. Hợp chất theo điểm 1 có Công thức IIb:



hoặc muối được dụng của nó.

46. Hợp chất theo điểm 45, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là CH.

47. Hợp chất theo điểm 45, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là N.

48. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 47, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và Cy^1 , trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A ;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A .

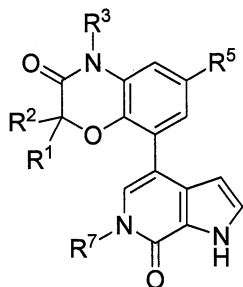
49. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 47, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halo, và trong đó C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-6} xycloalkyl.

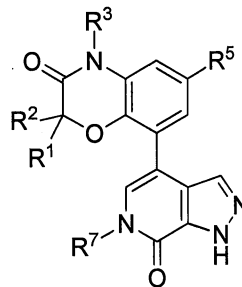
50. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 47, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, methyl, etyl, propyl, xyclopropyl, xyclopentyl, pyran-4-yl, phenyl, pyridin-2-yl, 2-clo-4-phenyl, và 2-hydroxyetyl.

51. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 47, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.
52. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 47, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl.
53. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 47, hoặc muối được dụng của nó, trong đó một trong số R^1 và R^2 là H và gốc còn lại không là H.
54. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 47, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 là C_{1-6} alkyl.
55. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 47, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 là methyl.
56. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 55, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl.
57. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 55, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H hoặc methyl.
58. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 57, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là H hoặc $S(O)_2R^{b4}$.
59. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 57, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là H hoặc $-SO_2CH_3$.
60. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 57, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là H hoặc $-SO_2CH_2CH_3$.
61. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 60, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 là methyl.

62. Hợp chất theo điểm 1 có Công thức IIIa hoặc IIIb:



IIIa



IIIb

hoặc muối được dụng của nó.

63. Hợp chất theo điểm 62, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và Cy^1 , trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A ;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^A .

64. Hợp chất theo điểm 62, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halo, và trong đó C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm C_{3-6} xycloalkyl.

65. Hợp chất theo điểm 62, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, metyl, etyl, propyl, xyclopropyl, xyclopentyl, pyran-4-yl, phenyl, pyridin-2-yl, 2-clo-4-phenyl, và 2-hydroxyetyl.

66. Hợp chất theo điểm 62, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

67. Hợp chất theo điểm 62, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra xyclopropyl.

68. Hợp chất theo điểm 62, hoặc muối được dụng của nó, trong đó một trong số R^1 và R^2 là H và gốc còn lại không là H.

69. Hợp chất theo điểm 62, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 là C_{1-6} alkyl.

70. Hợp chất theo điểm 62, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi gốc R^1 và R^2 là methyl.

71. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 62 đến 70, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, và $C(=O)OR^{a2}$.

72. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 62 đến 70, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, methyl, ethyl, hoặc propyl, trong đó methyl tùy ý được thế bằng xyclopropyl, pyridinyl, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH(4\text{-methylpiperazin-1-yl})$, hoặc $-C(=O)OH$.

73. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 62 đến 70, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là methyl.

74. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 62 đến 73, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, hoặc $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^B .

75. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 62 đến 73, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là H, 1-methyl-1H-pyrazol-4-yl, 2-furyl, CN, NO_2 , metoxy, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)-(morpholin-4-yl)$, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2-(isopropyl)$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2-NH(isopropyl)$, hoặc $-SO_2-(piperidin-1-yl)$.

76. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 62 đến 73, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là $S(O)_2R^{b4}$.

77. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 62 đến 73, hoặc muối được dụng của nó, trong

đó R^5 là $S(O)_2CH_3$.

78. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 62 đến 73, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là $S(O)_2CH_2CH_3$.

79. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn trong số:

8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-etyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on 2,2,2-trifloaxetat;

2-xyclopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-etyl-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-6-metoxi-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

[2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl]axit axetic;

2-[2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl]-N-metylaxetamit;

2-[2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl]axetamit;

2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-[2-

(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-(pyridin-4-ylmetyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2,4-diisopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril;

2-isopropyl-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitril;

2-isopropyl-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit;

2-isopropyl-N-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit;

2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

4-(2-isopropyl-6-metoxi-4-metyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)-6-metyl-1,6-dihydro-7H-pyrido[2,3-c]pyridin-7-on;

2-xyklopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-(2-klor-4-florofenyl)-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-metoxi-2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-metoxi-2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyklopropan]-3(4H)-on;

2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

3,3-dimetyl-5-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-quinoxalin-2(1H)-on;

2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(morpholin-4-ylcarbonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-N,N-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit;

2-xyclopentyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-(hydroxymetyl)-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-6-(metoxymetyl)-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-(Aminometyl)-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

N-{[2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]metyl}etansulfonamit;

N-{[2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]metyl}axetamit;

2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamit;

2-xyclopentyl-6-metoxi-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-(2-furyl)-2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-

(methylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-(2-hydroxyethyl)-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(methylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-axetyl-2-isopropyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-(1-hydroxyethyl)-2-isopropyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-(ethylsulfonyl)-2-isopropyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-6-(isopropylsulfonyl)-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

4-(cyclopropylmethyl)-2-isopropyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(methylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

4-ethyl-2-isopropyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(methylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-(ethylsulfonyl)-2-isopropyl-4-methyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2-isopropyl-6-(isopropylsulfonyl)-4-methyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(methylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-cyclopropan]-3(4H)-on;

3,3-dimethyl-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-7-(methylsulfonyl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-on;

8'-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6'-(methylsulfonyl)-1',4'-dihydro-3'H-spiro[cyclopentan-1,2'-quinoxalin]-3'-on;

(3S)-3-isopropyl-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-7-(methylsulfonyl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-on;

(3R)-3-isopropyl-5-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-7-(methylsulfonyl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-on;

8'-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6'-(methylsulfonyl)-1',4'-dihydro-3'H-spiro[cyclobutan-1,2'-quinoxalin]-3'-on;

4-methyl-8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(methylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-cyclopropan]-3(4H)-on;

8'-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6'-(methylsulfonyl)-1',4'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexan-1,2'-quinoxalin]-3'-on;

8-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-6-(methylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on;

4-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-6-(methylsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclopropan]-3(4H)-on;

2-isopropyl-N,N-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamit;

2-isopropyl-N-metyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamit;

N,N,2,2,4-pentametyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamit;

N,N,2,2-tetrametyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamit;

2-isopropyl-N,N,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamit;

2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(piperidin-1-ylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(piperidin-1-ylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

N-isopropyl-2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamit;

2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(methylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-(ethylsulfonyl)-2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-(isopropylsulfonyl)-2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-(ethylsulfonyl)-2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-(isopropylsulfonyl)-2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-axetyl-2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-

1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-(1-hydroxyetyl)-2,2-dimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-axetyl-2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

6-(1-hydroxyetyl)-2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on; và

2-isopropyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;

hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

80. Hợp chất theo điểm 1 là 2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on, hoặc muối được dụng của nó.

81. Hợp chất theo điểm 1 là 2,2,4-trimetyl-8-(6-metyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrololo[2,3-c]pyridin-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on.

82. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 81, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.